

UDC 616-006(05)(497.1)

CODEN RDIUA 4

YU ISSN 0485-893X

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 23

1989

FASC. 3

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGORUM
IUGOSLAVIAE AC SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS IN FOEDERATIONE
SOCIALISTICA REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA



NYCOMED
Contrast Media

Mijelografija

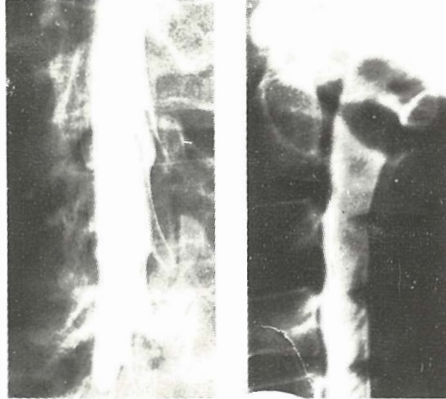
OMNIPAQUE™

ioheksol

neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA U MIJELOGRAFIJI

- vrlo niska neurotoksičnost
- nikakvi ili klinički beznačajni učinci na EEG, kardiovaskularne parametre i rezultate laboratorijskih pretraga cerebrospinalnog likvora
- vrlo mala učestalost i slab intenzitet subjektivnih reakcija bolesnika
- odsustvo neočekivanih ili ireverzibilnih reakcija
- vrlo mala vjerojatnost kasnih upalnih reakcija (arahnoiditis)
- visokokvalitetni mijelogrami



IZ NYCOMEDA – INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA

Omnipaque je zaštićeno ime

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U DIJAGNOSTIČKOJ RADIOLOGIJI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

Isključiva prava prodaje u Jugoslaviji ima firma
LECLERC & CO. Schaffhausen/Švicarska.

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,
91000 Skopje, Jurij Gagarin bb, 091/237-266, 237-272, 232-222, 232-350
Zastupstvo 091/233-138, Telex 51431

angiomed®



RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

PROPRIETARII IDEMQUE EDITORES: SOCIETAS RADIOLOGORUM
IUGOSLAVIAE AC SOCIETAS MEDICINAE NUCLEARIS IN FOEDERATIONE
SOCIALISTICA REI PUBLICAE IUGOSLAVIAE

LJUBLJANA

ANNO 23

1989

FASC. 3

Redakcijski odbor — Editorial Board:

Bajraktari Xh, Priština — Benulič T, Ljubljana — Bičaku E, Priština — Borota R, Novi Sad — Brzaković P, Beograd — Fazarinc F, Celje — Granić K, Beograd — Grivčeva-Janošević N, Skopje — Ivančević D, Zagreb — Jevtić V, Ljubljana — Karanfilski B, Skopje — Kičevac-Miljković A, Beograd — Kostić K, Beograd — Leković A, Rijeka — Lovrenčić M, Zagreb — Mirić S, Sarajevo — Mušanović M, Sarajevo — Nastić Z, Novi Sad — Obrez I, Ljubljana — Odavić M, Beograd — Plesničar S, Ljubljana — Popović L, Novi Sad — Popović S, Zagreb — Škrk J, Ljubljana — Spaventi Š, Zagreb — Tabor L, Ljubljana — Varl B, Ljubljana — Velkov K, Skopje

Glavni i odgovorni urednik — Editor-in-Chief:

Benulič T, Ljubljana

Tehnički urednik — Technical Editor:

Serša G, Ljubljana

Urednici — Editorial Staff:

Guna F, Ljubljana — Pavčnik D, Ljubljana — Plesničar S, Ljubljana —
Rudolf Z, Ljubljana — Snoj M, Ljubljana

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

Revija za rendgendijagnostiku, radioterapiju, onkologiju, nuklearnu medicinu, radiofiziku, radiobiologiju i zaštitu od ionizantnog zračenja — The review for radiology, radiotherapy, oncology, nuclear medicine, radiophysics, radiobiology and radiation protection.

Izdavači — Publishers:

Udruženje za radiologiju Jugoslavije i/and Udruženje za nuklearnu medicinu Jugoslavije

Izdavački savet — Advisory Board:

Lovrinčević A, Sarajevo (predsednik/president) — Čatić Dž, Sarajevo — Dedić M, Novi Sad — Dujmović M, Rijeka — Grunevski M, Skopje — Guna F, Ljubljana — Ivković T, Niš — Jašović M, Beograd — Kocić D, Sarajevo — Kovačević D, Zagreb — Ledić S, Beograd — Lovasić I, Rijeka — Milutinović P, Beograd — Mitrović N, Beograd — Obrez I, Ljubljana — Plesničar S, Ljubljana — Pocajt M, Maribor — Porenta M, Ljubljana — Radojević M, Skopje — Radović M, Titograd — Rudolf Z, Ljubljana — Stanković R, Priština — Šimunović I, Zagreb — Šimunić S, Zagreb — Tadžer I, Skopje

Lektor za engleski jezik — Reader for English language:

Shrestha Olga

UDC i/and Key words:

mag. dr. Klemenčič Eva, Institut za biomedicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza Edvarda Kardelja v Ljubljani

Tajnica redakcije — Secretary:

Harisch Milica, Ljubljana

Adresa redakcije — Address of Editorial Board:

Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 61000 Ljubljana
Telefon: 061/327 955 — Phone: 061/327 955

Izlazi četiri puta godišnje — Published quarterly:

Pretplata — za ustanove 900.000 din, za pojedince 100.000 din.

Subscription rate — for institutions 80 US\$, individual 40 US\$.

Primerak — za ustanove 250.000 din, za pojedince 30.000 din.

Single issue — for institutions 30 US\$, individual 20 US\$.

Broj čekovnog računa — Bank account number: 50101-678-48454

Broj deviznog računa — Foreign currency account number: 50100-620-010-257300-5130/6

LB — Gospodarska banka — Ljubljana

Reviju indeksiraju i/ili abstrahiraju — Indexed and/or abstracted by:

**BIOMEDICINA IUGOSLAVICA, CHEMICAL ABSTRACTS, EXCERPTA MEDICA, MEDICO
INFORMATIONSDIENSTE GmbH, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY**

Tisk — Printed by:

Kočevski tisk, Kočevje

RADIOLOGIA IUGOSLAVICA

ANNO 23

1989

FASC. 3

SADRŽAJ/CONTENTS

Rendgenska dijagnostika — Diagnostic radiology

- Maksilarni sinus pri povredi zigomatiko-maksilarnog kompleksa — Radiološka studija
Maxillary sinus during a zygomatico-maxillary complex injury — Radiologic study (orig sci
paper)
Car M, Lovasić I 213
- Naša iskustva u dijagnostici bolesti hepatobilijarnog trakta i pankreasa endoskopskom
retrogradnom holangiopankreatografijom s Telebrix kontrastnim sredstvom
Our experiences in the diagnostic of hepatobiliary tract and pancreatic diseases using
endoscopic retrograde cholangiopancreatography with Telebrix contrast medium (profess
paper)
Sarajlić M, Osvald M, Vojnić Lj, Bosanac Z, Nikiforovski B, Lešnjaković I, Buljevac M 217
- Flebografija spodnjih okončina z lohexolom
Iohexol in phlebography of the leg (profess paper)
Pavčnik D, Surlan M 221
- Prilog kazuistici spontane renalne ekstravazacije kod ekskretornih urografija
Spontaneous renal extravasation on excretory urography — Case presentation (case
report)
Klanfar Z, Doko M, Skljarov I 225

Ultrazvuk — Ultrasound

Kompjuterizovana tomografija — Computerized tomography

- Preoperativna evaluacija tumora parotidnih žlezda
Preoperative evaluation of parotid gland tumours (orig sci paper)
Gavrić M, Perišić-Savić M, Dragutinović G 229
- Otkrivanje ranih komplikacija u novorođenačkom gnojnom meningitisu pomoću ultrazvuka.
Detection of early complications of neonatal bacterial meningitis by ultrasound.
Rožmanić V, Ahel V, Gazdik M, Fučkar Ž (orig. sci paper) 235

Interventna radiologija — Interventional radiology

- Prevenција plućne tromboembolije ugradnjom vena cava filtra — Dvogodišnje iskustvo
Vena cava filter implantation for prevention of pulmonary embolism — Two-year expe-
rience (orig sci paper)
Pervulov S, Kamenica S, Nikolić G, Draganić M, Stanojević M, Matunović A 241
- Transthoracic needle biopsy (TNB) (review paper)
Jereb M 245
- Usporedba petogodišnjih rezultata u bolesnika s preoperativno emboliziranim i neemboli-
ziranom tumorom bubrega.
The comparison of five-year results in patients with preoperatively embolized and non-em-
bolized kidneys.
Mašković J, Boschi S, Cambj Lj (orig. sci. paper) 249

Onkologija — Oncology

- Non-Hodgkin lymphoma — A review of 590 patients (orig sci paper)
Jereb B, Košmelj K, Petrić G 255
- Morfološke značajnosti karcinoma dojke u vzorcima aspiracijske biopsije
Morphological characteristics of breast cancer in aspiration biopsy samples (orig sci paper)
Pogačnik A, Us-Krašovec M 267

Posledice zdravljenja rhabdomyosarkoma uhlja pri otroku — Prikaz primera The side-effects of treatment for rhabdomyosarcoma of the ear in a child — Case presentation (case report) Petrič G, Rihar K, Cvetko B, Jereb B	275
Treatment of refractory myeloma with human leukocyte interferon alpha in combination with half body irradiation and melphalan — A case presentation (case report) Plesničar A Jr, Petrič G, Zwitter M, Jereb B	279
Burkittov limfom — Prikaz primera Burkitt's lymphoma — A case report (case report) Tomšič R, Vodnik-Cerar A, Mihevc N, Jereb B	283
Nefrotski sindrom in Hodgkinova bolezen Nephrotic syndrome and Hodgkin's disease (case report) Štabuc B, Ferluga D, Lamovec J, Hvala A	289
Ekperimentalna onkologija — Experimental oncology	
Phytohemagglutinin stimulated lymphocyte growth in malignant melanoma (orig sci paper) Rudolf Z, Krošl G, Serša G	293
Interstitial water hyperthermia: Temperature distribution data obtained in animal experiments compared to the human application measurements (orig sci paper) Lešničar H, Budihna M, Handl-Zeller L, Schreier K	295
Radiobiologija — Radiobiology	
Ekperimentalna neurografija n. ischiadicusa intramuskularnim ubrizgavanjem jonskog jednog kontrastnog sredstva Experimental neurography of the sciatic nerve with the intramuscular injection of the ionic iodine contrast medium (orig sci paper) Penev B, Goldner B, Pišteljić D	299
Poprakov oštećenja u DNA stanica sisavaca DNA repair in mammalian cells (review paper) Osmak M	305
Trace metals in DNA molecules obtained from wheat germs (orig sci paper) Huljev D	313
Varia	
Letter to the Editor. S-100 protein in synovial sarcoma Golouh R, Bračko M, Vuzevski V, Van der Heul RO	319
Prikaz knjiga — Book reviews	325



NYCOMED
Contrast Media

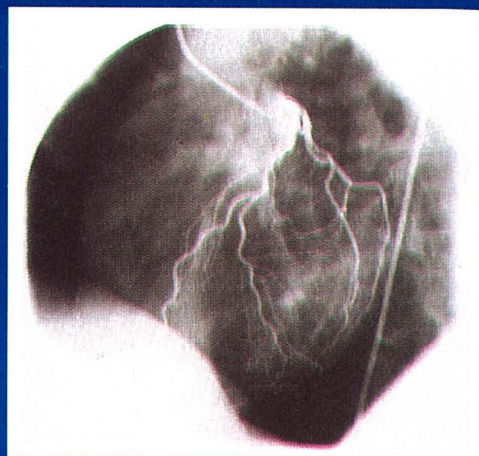
Kardioangiografija

OMNIPAQUE™

joheksol
neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

Glavne prednosti Omnipaquea u kardioangiografiji

- vrlo dobra podnošljivost nakon aplikacije u koronarne arterije
- nikakvi ili klinički beznačajni učinci na krvni pritisak, akciju srca i EKG parametre
- smanjena učestalost i intenzitet subjektivnih reakcija bolesnika u usporedbi s konvencionalnim ionskim kontrastnim sredstvima
- izuzetno rijetka pojava alergijskih reakcija
- visokokvalitetni angiogrami



IZ NYCOMEDA – INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA

Omnipaque je zaštićeno ime

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U DIJAGNOSTIČKOJ RADIOLOGIJI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

Isključiva prava prodaje u Jugoslaviji ima firma
LECLERC & CO. Schaffhausen/Švicarska.

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,

91000 Skopje, Jurij Gagarin bb, 091/237-266, 237-272, 232-222, 232-350
Zastupstvo 091/233-138, Telex 51431



NYCOMED
Contrast Media

Periferna i visceralna arteriografija

OMNIPAQUE™

joheksol

neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

**GLAVNE PREDNOSTI
OMNIPAQUEA
U PERIFERNOJ I VISCERALNOJ
ARTERIOGRAFIJI**

- dobra opća podnošljivost
- nikakvi ili klinički beznačajni učinci na hemodinamičke i kardiovaskularne parametre
- značajno smanjena učestalost i težina subjektivnih reakcija bolesnika u usporedbi s konvencionalnim ionskim kontrastnim sredstvima
- nikakav učinak na enzime jetre i gušterače
- izuzetno rijetka pojava alergijskih reakcija
- visokokvalitetni angiogrami

**IZ NYCOMEDA – INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA**

Omnipaque je zaštićeno ime

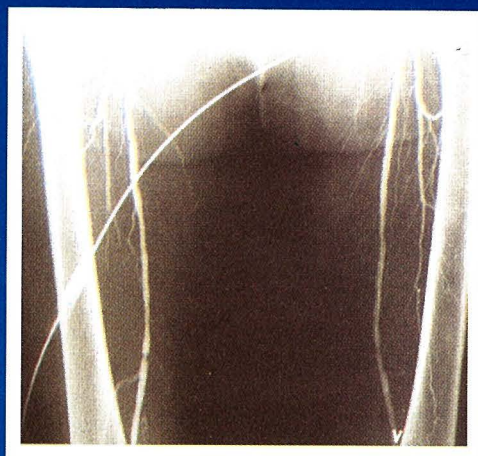
**SIGURNIJE KONTRASTNO
SREDSTVO U DIJAGNOSTIČKOJ
RADIOLOGIJI**

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

Isključiva prava prodaje u Jugoslaviji ima firma
LECLERC & CO. Schaffhausen/Švicarska.

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,

91000 Skopje, Jurij Gagarin bb, 091/237-266, 237-272, 232-222, 232-350
Zastupstvo 091/233-138, Telex 51431



**MAKSILARNI SINUS PRI POVREDI ZIGOMATIKO —
MAKSILARNOG KOMPLEKSA — RADIOLOŠKA STUDIJA**

MAXILLARY SINUS DURING A ZYGOMATICO —
MAXILLARY COMPLEX INJURY — RADIOLOGIC STUDY

Car M, Lovasić I

Abstract — Eighty-eight patients with zygomaticomaxillary complex injuries were surgically treated during a 4-year period (1983—1986).

The group of 67 (76,1%) patients underwent transantral surgery without sinus drainage, while the drainage of the maxillary sinus was carried out in 21 (23,9%).

All the patients developed haematosinus as a consequence of injury. The sinus was radiologically homogeneously shaded. Roentgenological controls of both groups were made after the surgery. Results, based on the analysis of roentgenograms have been reported, suggesting the drainage of the maxillary sinus to be unnecessary after the transantral surgery.

UDC: 616.716.3-001.5:616.216.1

Key words: zygomatic fracturrs maxillary sinus

Orig. sci. paper

Radiol jugosl 1989; 23: 213—5

Uvod — Pod povredama zigomatikomaksilarnog kompleksa razumijeva se fraktura zigomatične i maksilarne kosti, kostiju koje formiraju orbitalni otvor, hematosinus te povreda infraorbitalnog živca, a ponekad i povreda oka.

Maksilarni sinus nalazi se u središtu pažnje, jer su u njegovu šuplinu najčešće utisnuti fragmenti prelomljenih kostiju (1, 2, 3, 4, 5), a i krvarenje (hematosinus) je vrlo česti klinički nalaz (2, 3, 6, 7).

Nakon završene kirurške terapije tih povreda, dio bolesnika navodi smetnje od strane maksilarnog sinusa, a koje su rezultat nastalih upalnih promjena (3, 4, 5, 7).

Pravilna dijagnoza stanja, plan kirurškog liječenja, kao i kontrola kirurške terapije prilikom tih povreda ne mogu se zamisliti bez radiološke obrade bolesnika (2, 7).

Uspoređivali smo radiološke snimke maksilarnog sinusa poslije operativnog liječenja traumatskih povreda zigomatikomaksilarnog kompleksa u bolesnika u kojih se kirurška drenaža obavljala u nos, kao i u bolesnika u kojih ta drenaža nije učinjena.

Polučeni dijagnostički rezultati tog ispitivanja nakon prethodne kirurške terapije predmet su ovog rada, u kojem se konfrontiraju radiološka slika i kliničko stanje bolesnika.

Materiali i metode — Analizirali smo prve i kontrolne radiološke snimke maksilarnih sinusa u 88 traumatiziranih bolesnika s povredom zigomatiko-maksilarnog kompleksa koji su kirurški liječeni transantralnom repozicijom kroz maksilarni sinus na Klinici za maksilofacijalnu kirurgiju Kliničko bolničkog centra Rijeka od početka godine 1983. do kraja 1986.

Među obrađivanim bolesnicima bilo je 75 (85,2%) muškaraca i 13 (14,8%) žena od 21. do 80. godine starosti.

U svih 88 bolesnika radiološkom dijagnostikom akutnog traumatskog stanja, uz prijelom kostiju, maksilarni sinus povrijeđene strane bio je homogeno zasjenjen, a klinički je dokazan izljev krvi.

U 67 (76,1%) bolesnika nakon transantralne operacije maksilarni sinus nije dreniran, dok je u 21 (23,9%) bolesnika učinjena drenaža u donji nosni hodnik prema Caldwell-Lucu jodoform trakom.

Kontrolni radiološki pregledi sinusa obavljali su se u obje grupe bolesnika, i to:

- sedam do deset dana nakon operacije,
- mjesec dana nakon operacije,
- tri mjeseca nakon operacije i
- šest mjeseci nakon operacije.

Analiza snimaka maksilarnog sinusa uključivala je: prozračnost ili homogeno odnosno rubno zasjenjenje maksilarnog sinusa.

Rezultati — Rendgenske snimke sinusa svih 88 bolesnika s povredama zigomatiko-maksilarnog kompleksa u preoperacijskoj obradi pokazale su homogeno zasjenjenje sinusa, a operativno je utvrđen hematosinus.

Grupa od 67 (76,1%) bolesnika liječena je transantralnom operacijom bez drenaže maksilarnog sinusa, podvrgnuta kontrolnom rendgenskom pregledu 7 do 10 dana, jedan, tri i šest mjeseci nakon operacije, dala je analizom snimaka rezultate koji su prikazani na tabeli 1.

Druga grupa od 21 (23,9%) bolesnika, liječena transantralnom operacijom uz drenažu maksilarnog sinusa, također je kontrolirana u jedna-

kim vremenskim razmacima. Analiza rezultata radiološke kontrole te grupe prikazana je u tabeli 2.

U obje grupe ne pokazuju se razlike radiološkog nalaza na kontrolnim pregledima od tri i šest mjeseci nakon operacije (tabela 1 i 2).

Konačno stanje maksilarnog sinusa, praćeno analizom rendgenskih snimaka poslije transantralne operacije, s drenažom sinusa i bez nje, prikazano je na grafikonu 1.

Rasprava i zaključak — Povreda zigomatiko-maksilarnog kompleksa nije u današnje vrijeme rijetka akutna trauma s kojom se susreće maksilofacijalni kirurg. Često mu se nameće praktično pitanje koju od metoda kirurškog zbrinjavanja bolesnika primijeniti s obzirom na mogući manji broj postoperativnih komplikacija. Mišljenja su

Stanje maksilarnog sinusa Condition of the maxillary sinus	Kontrola nakon operacije bez drenaže maksilarnog sinusa Control after surgery without drainage of the maxillary sinus							
	7—10 dana 7—10 days		mjesec one month		tri mjeseca three months		šest mjeseca six months	
	Broj Number	%	Broj Number	%	Broj Number	%	Broj Number	%
Prozračan maksilarni sinus Transparent maxillary sinus	20	30	52	78	58	87	58	87
Zasjenjen maksilarni sinus Shaded maxillary sinus	27	40	4	6	0	0	0	0
Rubno zasjenjen maksilarni sinus Shaded rim of the maxillary sinus	20	30	11	16	9	13	9	13
Ukupno Total	67	100	67	100	67	100	67	100

Tabela 1 — Transantralna operacija bez drenaže maksilarnog sinusa. Rendgenološki nalazi.
Table 1 — Transantral surgery without a drainage of the maxillary sinus. Radiologic findings.

Stanje maksilarnog sinusa Condition of the maxillary sinus	Kontrola nakon operacije uz drenažu maksilarnog sinusa Control after surgery with drainage of the maxillary sinus							
	7—10 dana 7—10 days		mjesec one month		tri mjeseca three months		šest mjeseca six months	
	Broj Number	%	Broj Number	%	Broj Number	%	Broj Number	%
Prozračan maksilarni sinus Transparent maxillary sinus	2	10	2	10	2	10	2	10
Zasjenjen maksilarni sinus Shaded maxillary sinus	7	33	2	10	1	4	1	4
Rubno zasjenjen maksilarni sinus Shaded rim of the maxillary sinus	12	57	17	80	18	86	18	86
Ukupno Total	21	100	21	100	21	100	21	100

Tabela 2 — Transantralna operacija uz drenažu maksilarnog sinusa. Rendgenološki nalazi.
Table 2 — Transantral surgery with a drainage of the maxillary sinus. Radiologic findings.

ovdje različita. Jedni autori preporučuju transantralnu operaciju bez drenaže maksilarnog sinusa (1, 8), drugi upravo potcrtavaju vrijednost tog operativnog zahvata, ali s drenažom maksilarnog sinusa u donji nosni hodnik prema Caldwell-Lucu jodoform trakom (3, 5, 6, 7, 9).

Na Klinici za maksilofacijalnu kirurgiju smo primjenjivali obadviije metode operativnog liječenja.

Bolesnici nam se javljaju na kontrolne preglede i navode smetnje koje su u nekih posljedica nastalih upalnih promjena nakon operacije.

Da bismo utvrdili u kojih su one češće s obzirom na transantralnu operaciju bez drenaže i s drenažom, uz klinički pregled obavljali smo i radiološko snimanje sinusa te uspoređivali rezultate (tabela 1 i 2).

U obadviije grupe bolesnika (onih s drenažom maksilarnog sinusa i onih bez drenaže) zapazili smo da je kliničko stanje i radiološki nalaz maksilarnog sinusa identičan na kontrolnom pregledu nakon tri i šest mjeseci u svih bolesnika te da ga možemo smatrati definitivnim.

U 87 % bolesnika u kojih je izvršena transantralna operacija bez drenaže definitivnan nalaz povrijeđenog sinusa klinički i radiološki je uredan. Svega 13 % od tih bolesnika navodi neznatne kliničke smetnje i u njih je radiološki vidljivo rubno zasjenjenje povrijeđenog sinusa (tabela 1).

U grupi bolesnika u kojih je primijenjena transantralna operacija s drenažom maksilarnog sinusa u donji nosni hodnik, prema kliničkim i

radiološkim zaključnim nalazima svega je 10 % urednih kliničkih i radioloških nalaza. Kliničke i radiološke promjene imalo je 90 % bolesnika, a od toga prema radiološkom nalazu 86 % su imali rubno zasjenjenje maksilarnog sinusa, a 4 % imalo je homogeno zasjenjen sinus upalne geneze.

Takvi klinički nalazi koji su potvrđeni i radiološki su signifikantni.

Oni upućuju maksilofacijalnog kirurga da u primjeni kirurške terapije povrede zigomatikomaksilarnog kompleksa ne primjenjuje drenažu povrijeđenog sinusa kako bi broj postoperativnih upalnih komplikacija bio što manji.

Bez obzira na primijenjenu tehniku operativnog zahvata, svaka kontrola bolesnika uz klinički nalaz treba uključivati i radiološki pregled, koji će dati najvjerodostojniju sliku povrijeđenog sinusa.

Sažetak

U četvorogodišnjem je razdoblju (1983—1986) kirurški liječeno 88 bolesnika s povredom zigomatikomaksilarnog kompleksa.

Grupa od 67 bolesnika (76,1 %) liječena je transantralnom operacijom bez drenaže sinusa, dok je u 21 (23,9 %) izvršena drenaža maksilarnog sinusa.

Svi su bolesnici imali hematosinus kao posljedicu povrede.

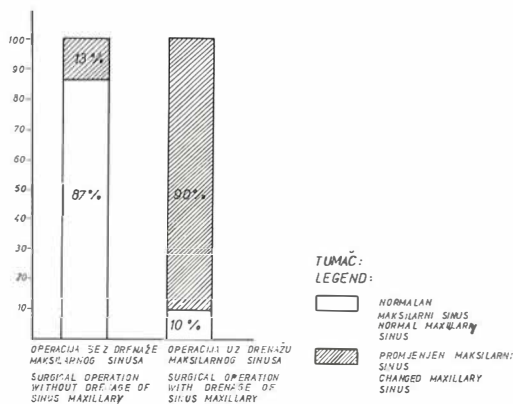
Radiološki je sinus bio homogeno zasjenjen.

Autori su obavljali rendgenske kontrole obiju grupa bolesnika nakon operacije. Iznose rezultate na temelju analize rendgenskih snimaka iz koje proizlazi da je drenaža maksilarnog sinusa poslije transantralne operacije nepotrebna.

Literatura

1. Car M. Povrede zigomatiko-maksilarnog kompleksa. Indikacije za eksploraciju i drenažu maksilarnog sinusa. Doktorska disertacija. Rijeka, 1979.
2. Fischer-Brandies E, Dieler E. Treatment of isolated lateral midface fractures. *J max-fac Surg* 1984; 12: 103—6.
3. Heimgartner B, Heimgartner M, Algis J. Results of Treatment of Midfacial fractures. *J max-fac Surg* 1978; 6: 293—301.
4. Livingston R J, White NS, Catone GA, Tomas RF. Treatment of orbital fractures by an infraorbital-transantral approach. *J Oral Surg* 1975; 33: 586—90.
5. McCoy FJ, Candler RA, Magnan CG, Moore JR, Siemens G. An analysis of facial fractures and their complications. *Plast Reconstr Surg* 1962; 29: 381—91.
6. Karapandžić M. Fracture orbite. *Stom glasnik Srb* 1969—70; 5 i 1: 11—29.
7. Rončević R. Valjanost pojedinih metoda repozicije zigomatične kosti. *Vojnosan pregl* 1979; 1: 23—5.
8. Car M. Antrooralne komunikacije po ekstrakciji zuba. Evaluacija metoda za njihovo rano tretiranje. Magistarski rad. Rijeka, 1979.
9. Skokljević A. Fracture zigomatiko-maksilarnog kompleksa. *Vojnosan pregl* 1975; 5: 536—9.

Adresa autora: dr M Car, Kliničko bolnički centar Rijeka, Klinika za maksilofacijalnu kirurgiju.



Grafikon 1 — Liječenje povreda zigomatikomaksilarnog kompleksa transantralnom operacijom. Radiološki aspekt sinusa bez i uz drenažu.

Graph 1 — Transantral surgery treatment of zygomatico-maxillary complex injury. Radiological aspects of the sinus without and with drainage.

apikompleks[®]

ČEBELJI PRIDELKI — DARILO NARAVE



apikompleks[®]

- * ohranja zdravje
- * povečuje obrambno sposobnost organizma
- * preprečuje spomladansko utrujenost

hp  medex
ljubljana

**NAŠA ISKUSTVA U DIJAGNOSTICI HEPATOBILIJARNOG TRAKTA I
PANKREASA ENDOSKOPSKOM RETROGRADNOM
HOLANGIOPANKREATOGRAFIJOM S TELEBRIX KONTRASTNIM SREDSTVOM**

OUR EXPERIENCES IN THE DIAGNOSTICS OF HEPATOBILIARY TRACT
AND PANCREATIC DISEASES USING ENDOSCOPIC RETROGRADE
CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY WITH TELEBRIX CONTRAST MEDIUM

Sarajlić M, Osvald M, Vojnić Lj, Bosanac Ž, Nikiforovski B, Lešnjaković I, Buljevac M

Abstract — ERHP results obtained during the years 1983—1986 in 248 patients were retrospectively analysed. The method used, indications and contraindications for ERCP, as well as the choice of contrast media for examination are presented. Adverse reactions reported in the literature are discussed in the view of the fact that no severe complications have been encountered in the present study. There were only a transitory increase of amylase and moderate leukocytosis noted in 15 patients, i.e. in 6.84 % of cases.

UDC: 616.36-002-072.1

Key words: biliary tract diseases, pancreatic diseases, liver diseases, cholangiopancreatography endoscopic retrograde, contrast media

Profess paper

Radiol lugosl 1989; 23: 217—9

Uvod — Dijagnostika bolesti pankreasa i hepatobilijarnog trakta nakon prve kanulacije papile Vateri sve je više unaprijeđena i postala je pogodnom i jednostavnom pretragom radiološkog prikaza pankreatičkih i žučnih vodova. Prvu uspješnu kanulaciju papile učinio je Rabinov 1965., a o endoskopskoj kanulaciji papile preliminarno izvještavju Mc. Cunne i sur. 1968. (1, 2). Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERHP) otkriva suptilnije promjene kod bolesti pankreasa i hepatobilijarnog trakta. Kod nas, petnaest godina nakon prvih početaka u svijetu, izvještavaju Križman i Tavčar, te Bidikov i suradnici 1980 (3, 4).

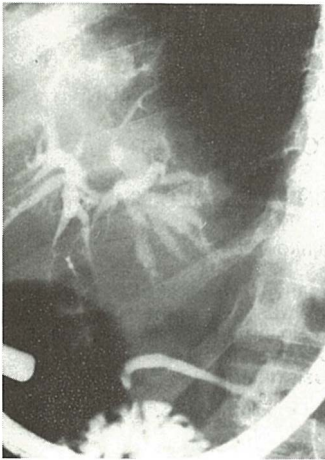
U ovom radu autori su se kritički osvrnuli na vrijednosti pretrage, raspravljaju o popratnim nuspojavama do kojih može doći u toku pretrage, kao i nakon završene pretrage. Posebnu pozornost skreću na izbor kontrasta za pretragu radi boljeg radiološkog prikaza i smanjenja popratnog povećanja amilaza.

Materijal i metode rada — Od naših prvih pokušaja i uspješnih kanulacija papile Vateri 1983. do travnja 1986. indicirano je 248 ERHP pretraga kod ležećih pacijenata. Većina pacijenata bila je hospitalizirana na našem internom odjeljenju, a dio i na kirurškom odjeljenju. Dob bolesnika kre-

tala se od 25 do 87 godina, a što se tiče spola, bile su više zastupljene žene. Metoda je rađena s ACM-F6 i ACMI-TX6 instrumentom s lateralnom optikom. Kada kanulacija ne uspijeva iz bilo kojih razloga pretragu bi smo radije ponovili poslije nekoliko dana. Pretraga traje 5 do 25 minuta, a maksimum je 30 minuta. Nakon 30 minuta nismo nikada forsirali dalje kanulaciju.

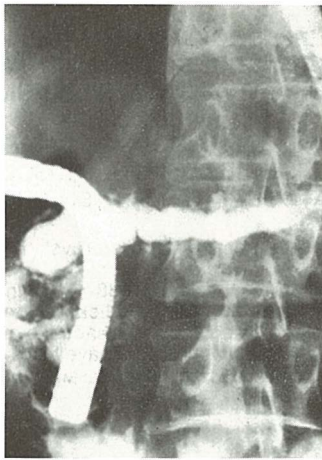
Rezultati — Od 248 pregledanih imali smo neuspješne pretrage kod 28 (11,29%), a uspješan prikaz smo imali kod 220 (88,71%), što se odnosi na uspješne kanulacije papile Vateri i na prikaz preko biliodigestivne anastomoze. Preko biliodigestivne anastomoze učinjena je kanulacija kod 19 (7,65%) pacijenata. Uspješnu kanulaciju papile Vateri i prikaz bilo duktus pankreatikusa, duktus holedokusa ili oba zajedno imali smo kod 201 (81,05%). Od toga uspješan prikaz duktus pankreatikusa i duktus holedokusa imali smo kod 83 pacijenta. Prikaz samo duktus pankreatikusa kod 87, a duktus holedokusa kod 31 pacijenta.

Diskusija — Uspoređujući naše nalaze s rezultatima iz literature u svijetu i kod nas da se kanulacija postiže od 89% do 93% (3, 5, 6, 7, 8, 9) mi smo u iznijetom materijalu imali 81,05% uspješnih kanulacija papile Vateri.



Slika 1 — Jasno prikazani defekt punjenja koji odgovara konkrementima.

Fig. 1 — Clearly visualized filling defect which corresponds to concrements.



Slika 2 — Glavni pankreatični vod je izrazito promijenjen, tortuozan, mjestimično ekscentrično sužen, s pseudocističnim proširenjima a manji vodovi imaju mikrociste — teški oblik kroničnog pankreatitisa.

Fig. 2 — The main pancreatic duct is markedly altered, tortuost, at some places eccentrically narrowed with pseudocystic dilatations, whereas smaller ducts have microcysts — severe form of chronic pancreatitis.



Slika 3 — Čista hepatičnog voda ispunjena kontrastom.

Fig. 3 - Cystic cavity of the hepatic duct is filled up with contrast medium.

Kao i kod ostalih autora (10), najčešća patologija bilijarnog trakta su kamenci (slika 1). Na drugom mjestu su upalne promjene pankreasa (slika 2), a prikazujemo i vrlo rijetku cistu hepatičnog voda (slika 3).

Kontrastno sredstvo koje želimo upotrijebiti kod ERHP mora ispunjavati slijedeće uvjete: 1. dobar prikaz i 2. odsutnost općih nuspojava. Kao kontrast sada koristimo isključivo Telebrix razrijeđen s fiziološkom otopinom 1 : 1 i u našem materijalu imali smo manji porast amilaza uz umjerenu leukocitozu kod 15 pacijenata ili 6,8%, a pojavu boli kod 9 pacijenata ili 4,1%. O prolaznom povećanju amilaza kod 9,1% pacijenata koje nisu prelazile vrijednosti više od 12000 jedinica te leukocitozu, koja nije prelazila vrijednosti više od $12 \times 10^9/L$ izvjestili su na Kongresu gastroenterologa Jugoslavije u Zagrebu 1985, Lešnjaković i suradnici. Analizirali smo rezultate i naše indikacije kod tada urađenih 117 ERHP pretraga (11).

Komparirajući iznešeno, došli smo do zaključka da smo u početku upotrebljavali druga kontrastna sredstva, čime jedino možemo tumačiti da je porast amilaza u analiziranom materijalu za prvu godinu i šest mjeseci bio veći za 2,4%. Upotrebom kontrasta Telebrix firme Byk-Gulden, kako smo već naveli, smanjio se broj

prolaznog porasta amilaza. Smatramo da pravilna indikacija, dobra premedikacija, uz dobro uvježbanu ekipu koja radi ERHP i, po našem mišljenju, dobar kontrast, znatno pridonosi smanjenju prolaznih nuspojava.

Bolove u epigastriju ne možemo pripisivati kontrastu, jer su se javljali kod pacijenata ili s verificiranim konkrementima u hloedokusu ili s nalazom stenoze završnog hloedokusa.

Mnogi autori navode česte komplikacije koje se kreću od 1 do 3,5% (10), a mnoge se pripisuju izboru kontrastnog sredstva i upotrebe farmaka. Spominje se i sepsa poslije ERHP kod 3 do 56 pacijenata (12). Nismo u našem materijalu zapazili upale pankreatičnih vodova klinički, ni razvoj holangitida nakon pretrage ERHP, niti drugih komplikacija.

Zaključak — Uz druge neinvazivne i invazivne metode ERHP je metoda izbora kod dijagnosticanja ne tako rijetkih oboljenja pankreasa i hepatobilijarnog trakta. Posebno mjesto zauzimaju stenozirajući procesi na papili kao i opstruktivni ikterus, te konkrementi radi točne lokalizacije, kako mjesta, tako i uzroka opstrukcije. Tek tada se može donijeti odluka o konzervativnom ili predstojećem terapijskom kirurškom tretmanu.

U ovom radu želimo istaći upotrebu kontrasta Telebrix kod ERHP pretraga radi smanjenja prolaznih nuspojava.

Sažetak

Autori su retrospektivno od 1983. do 1986. analizirali rezultate ERHP kod 248 pacijenata. Iznose način rada, indikacije i kontraindikacije kod ERHP, kao i izbor kontrasta za pretragu. Raspravljaju o komplikacijama koje se navode u literaturi i o tome da oni nisu imali ozbiljnijih komplikacija. Komplikacije su bile s prolaznim povećanjem amilaza i umjerenom leukocitozom kod 15 pacijenata, što iznosi 6,84%.

Literatura

1. Rabinov KR, Simon M. Peroral cannulation of ampulla of Vater for direct cholangiography and pancreatography. Preliminary report of a new method. *RadioLOGY* 1965; 85: 693—8.
2. Mc Cunne WS, Shrob PE, Moskovitz H. Endoscopic cannulation of ampulla of Vater. A preliminary report. *Ann Surg* 1968; 167: 752—6.
3. Križman I, Tavčar B. Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija. *Lij Vjes* 1980; 102: 725—9.
4. Bidikov V, Vanovski B, Davčev P, Vasilevski V, Novak J, Dimčevski D. Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERHP). Naša prva iskustva. *Zbornik radova XI struč. sas. int. Slavonije Osijek* 1980; 295—305.

5. Koch H, Belohlavek D, Schaffner O, Demling L. Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatographie (ERCP). *Internist* 1976; 17: 197—202.

6. Soehendra N, Rehner M, Zimmer R, Wehling H. Endoskopische retrograde Cholangiographie. *Med Klinik* 1975; 70: 935—41.

7. Soehendra N. Technik, Schwierigkeiten und Ergebnisse der endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreatography (ERCP). *Chirurg.* 1977; 48: 98—104.

8. Cotton PB. Direct Choledochography and Related Diagnostic Methods *Clin Gastroenterol* 1980; 12: 101—10.

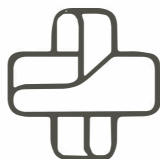
9. Seifert EH, Sender S, Fromm H, et al. Zur klinische Bedeutung der endoskopischen retrograden Cholangio-Pankreatographia (ERCP). *Inn Med* 1975; 2: 279—85.

10. Rubinić M, Švalba B. Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP). *Radiol Jugosl* 1984; 18: 95—8.

11. Lešnjaković I, Petić S, Vojnić Lj, Sarajlić M. Vrijednovanje endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP) u bolestima žučnih vododva i gušterače. *Vojnosanit pregled* 1986; 43/6: 441—3.

12. Zimmon DS, Fekensein DB, Riccobono Ch, Aron B. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: Analysis of 300 Consecutive Cases. *Gastroenterology.* 1975; 69: 303—9.

Adresa autora: Mr sc. med. Sarajlić dr Muhamed, Radauševa 9/VI, 41000 Zagreb



TOSAMA

Proizvaja in nudi kvalitetne izdelke:

- Komprese vseh vrst
- Gazo sterilno in nesterilno
- Elastične ovoje
- Virfix mrežo
- Micropore obliže
- Obliže vseh vrst
- Gypsona in mavčene ovoje
- Sanitetno vato PhJ III
- Zdravniške maske in kape
- Sanitetne torbice in omarice
- Avtomobilske apoteke



Byk Gulden Pharmazeutika Konstanz/SR Nemačka

RENTGENSKA KONTRASTNA SREDSTVA:

HEXABRIX

— kontrastno sredstvo niskog osmoaliteta, smanjene toksičnosti i gotovo bezbolan u primeni.

INDIKACIJE:

Sva arteriografska ispitivanja, zatim cerebralna angiografija, i flebografija, kao i selektivna koronarografija.

PAKOVANJA:

Hexabrix amp. (5 amp. × 10 ml)

Hexabrix amp. (20 amp. × 20 ml)

Hexabrix boč. (2 boč. × 50 ml)

Hexabrix boč. (1 boč. × 100 ml)

Hexabrix inf. (1 boč. × 200 ml bez pribora za infuziju)

DIMER X ampule 5 × 5 ml

— kontrast za lumbosakralnu mielografiju

TELEBRIX

— kontrast za urografije, angiografije, periferne i selektivne arteriografije.

PAKOVANJA:

Telebrix 300 amp. (20 amp. × 30 ml sa špricom)

Telebrix 300 amp. (20 amp. × 30 ml bez šprica)

Telebrix 380 amp. (20 amp. × 30 ml sa špricom)

Telebrix 380 amp. (20 amp. × 30 ml bez šprica)

Telebrix 380 za inf. (2 boč. × 50 ml)

Telebrix 300 za inf. (2 boč. × 50 ml)

Telebrix 30 za inf. (1 boca × 100 ml)

Telebrix 45 za inf. (1 boca × 250 ml)



Byk Gulden
Pharmazeutika
Konstanz/SR Nemačka



FABEG
Inostrana zastupstva
Beograd Kosovska 17/M
telefoni: 321-440 i 321-791

Predstavništvo:
Zagreb, Savska cesta 41/M
telefoni: 539-355 i 539-476

FLEBOGRAFIJA SPODNJIH OKONČIN Z IOHEXOLOM

IOHEXOL IN PHLEBOGRAPHY OF THE LEG

Pavčnik D, Šurlan M

Abstract — Iohexol (Omnipaque 350) a new low osmolar, nonionic contrast medium was used in 40 phlebographies of the leg. Our study showed that 2.5 % of the patients examined with Iohexol had minor reactions (mild urticaria, nausea, mild headache). We had no local complications. Contrast quality Omnipaque 350 in leg phlebography has been judged as good or adequate in all cases.

UDC: 616.14-002-073.75

Key words: phlebography, Iohexol, leg

Profess paper

Radiol lugosl 1989; 23: 221—3

Uvod — Bolezenska stanja venskega sistema spodnjih ekstremitet so ena najpogostejših bolezni. V lažji ali težji obliki prizadenejo 20—30 % odraslega prebivalstva (1). Najnevarnejša bolezen venskega sistema je globoka flebotromboza, saj lahko povzroči smrt zaradi pljučne embolije. Venske tromboze so najpogostejše po obsežnih ortopedskih operacijah. Dokazali so jih v 50 in več odstotkih primerov (2). Razpoznavne metode za vensko trombozo so: rentgenska kontrastna venografija, radioizotopna venografija, impendančna pletizmografija, Dopplerjev merilec toka, 125J — fibronogenetski test (2, 3). Rentgenska flebografija s kontrastnim sredstvom je funkcionalna metoda za prikaz ven in je od vseh metod najbolj zanesljiva za prikaz mesta in obsega venske tromboze. Slaba stran te metode je možnost povenografske tromboze (4, 5).

Na Ortopedski kliniki v Ljubljani že dve leti poteka študija o incidenci tromboz venskega sistema po artroplastiki kolkov. Bolnike so pregledovali s fibrinogenetskim testom (I-125-fibrinogen) in z izotopno flebografijo. Opravili so tudi scintigrafijo pljuč za detekcijo pljučnega embolizma. Pri tem so opazili zelo visoko, morda nekoliko nerealno incidenco pozitivnega fibrinogenetskega testa. Pojavil se je sum, da ta test odkriva trombozo površinskih venoznih pletežev, ki

so klinično irelevantne, običajni izotopni venografiji pa diagnostično nedostopne.

Izrabili smo priložnost, da poskušamo sum razjasniti z rentgensko flebografijo z neionskim kontrastnim sredstvom — Omnipaque.

Material in metode — V letu 1987 in 1988 smo rentgenološko pregledali 40 bolnikov, pri katerih je bila opravljena artroplastika kolkov. Vsi bolniki so imeli klinične znake flebotromboze oz. pozitivne rezultate fibrinogenetskega testa izotopne flebografije. Uporabili smo rentgensko flebografijo z neionskim kontrastnim sredstvom Omnipaque 350.

Kontrastno sredstvo smo injicirali v periferno veno stopala in slikali serijsko. Pred preiskavo smo stopalo kopali v vroči vodi, da bi dosegli lokalno vasodilatacijo, kar olajša punkcijo vene. Esmarchovi povezi smo namestili tik nad gležnjem in nad kolenom. S prvo povezo dosežemo odtok venske krvi le v globoki venski sistem goleni, z drugo združujemo s kontrastom opacificirano kri v venskem sistemu goleni.

Za preiskavo bolnikov po transplantaciji umetnega kolka smo uporabili kombinirano metodo globokih in podkožnih ven spodnje ekstremitete.

V eno od ven hrbtišča stopala smo aplicirali najprej 40 ml neionskega kontrastnega sredstva (Omnipaque 350) za prikaz globokih ven goleni in stegna, nato pa še 40 ml enakega kontrastnega sredstva za prikaz površnih ven, po odstranitvi Esmarchovih prevez.

Za oceno globokih ven smo napravili dva posnetka v AP in polstranski projekciji, za oceno podkožnih ven pa tri posnetke na film velikosti 20 × 96 cm. Podkožne vene smo slikali v AP in v obeh polstranskih projekcijah. Menjava projekcije omogoča boljši prikaz ven in študij detajlov. Med posameznimi posnetki bolnik aktivno giblje s stopalom in kolenom, na ta način mišična črpalka spodbudi krvotok.

Rezultati — Ker študija incidence tromboz pri bolnikih po artroplastiki kolkov še vedno poteka, v tem prispevku poročamo le o reakcijah na kontrastna sredstva, ki smo jih opazili v naši skupini bolnikov. Poročamo tudi o kvaliteti rentgenskega posnetka, ki smo ga dobili z uporabo Omnipaqua 350.

Če razdelimo reakcije na kontrastno sredstvo na male (koprivka, srbenje, slabost, bruhanje itd.) in na hude (anafiloksičen šok, arest srca, fibrilacija srca itd.), je bila v naši grupi bolnikov le ena manjša reakcija (2,5%). Bolnike smo opazovali med in po injiciranju kontrastnega sredstva.

Pri 55-letni bolnici je takoj po injiciranju kontrastnega sredstva nastala koprivka s srbenjem. Bolnica je imela občutek vročine, glavobol in slabost. Bolnici smo i.v. injicirali 8 mg dexametazona. Po krajšem času so nastali simptomi reakcije izzveneli.

Večina bolnikov je imela dokazano vensko trombozo. Opazovali smo že prisotne klinične znake pred in takoj po preiskavi. Klinično manifestiranih komplikacij nismo imeli.

Ocenjevali smo kvaliteto rentgenske slike znakov akutne venske tromboze po aplikaciji Omnipaqua 350. Venografski kriteriji za akutno trombozo so: stalni defekti polnitve vsaj na dveh posnetkih, centralno ali ekscentrično ležeč flotirajoči tromb in parietalni tromb, ki na strani žilne stene ni obdan s kontrastnim sredstvom (6, 7, 8, 9, 10). Kvaliteto slikanja (kontrastne opacifikacije) smo ocenjevali z oznako odlično, dobro in zadovoljivo. V 38 primerih je kvaliteta slike dobila oznako odlično in v dveh primerih dobro.

Diskusija — Osnovni klinični problem globoke venske tromboze je v predredkem diagnosticiranju. Diagnoza ni težka ob tipični anamnezi in razviti klinični sliki. Težja je, kadar so znaki netipični oz. zakriti. Neredko je prvi znak globoke venske tromboze obsežna pljučna embolija.

Za odkrivanje venske tromboze je na voljo več metod (1, 2, 3, 4, 9, 10, 11):

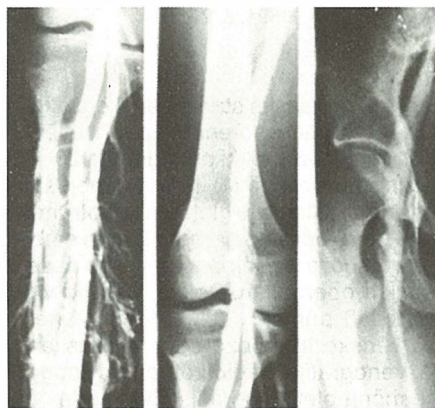
— Impendančna pletizmografija je neinvazivna metoda, ki je uporabna predvsem kot screening metoda. Zanesljiva je v 65 % in ni primerna za odkrivanje podkolenskih tromboz.

— Ultrazvočna Dopplerjeva metoda je enostavna in zanesljiva v 85 %. Uporabna je tudi za ugotavljanje podkolenske globoke venske tromboze.

— Test kopičenja 125 J fibrinogen je uporaben za odkrivanje svežih in nastajajočih tromboz. Slaba stran sta zamudnost, ker je za končno vrednotenje potrebnih več dni.

— Izotopska flebografija je uporabna pri nadkolenskih globokih flebotrombozah. Metoda ne loči svežih tromboz od potromboznega sindroma. Metoda prikaže globok venski sistem, čeprav prikaz ni enakovreden rentgenski metodi. Prednost te metode je, da ob koncu preiskave napravijo še perfuzijski scintigram pljuč za odkrivanje pljučnih embolizmov.

— Rentgenska flebografija s kontrastnim sredstvom je najbolj zanesljiva metoda za prikaz venske tromboze.



Slika 1 — Normalen flebogram — kvaliteta opacifikacije je dobra

Fig. 1 — Normal phlebogram — contrast quality is good

Razvoj venografske tehnike je povezan z razvojem tehnologije kontrastnih sredstev in rentgenskih slikovnih tehnik. V razvojnem obdobju in v obdobju ionskih kontrastnih sredstev je bilo število komplikacij relativno veliko (9 % in več). Te komplikacije so večinoma subklinične in so jih ugotovili šele z uporabo markiranega fibrinogena. Ionsko kontrastno sredstvo je zaradi svoje velike osmolarnosti iritiralo endotel ven. Vendar tromboza nastane večinoma le pri tistih venah, kjer je upočasnen pretok (varice). Komplikacije

so se zmanjšale že v obdobju ionskih kontrastnih sredstev na 9%, z redčenjem kontrastnih sredstev (3). Z razvojem neionskih kontrastnih sredstev (Iohexol — Omnipaque, firme Nycomed) so se komplikacije zmanjšale na 1—3% (4, 9).

Zaključek — Na osnovi do sedaj opravljenega dela lahko zaključujemo, da je kontrastna flebografija z neionskim kontrastnim sredstvom Omnipaque varna metoda za prikaz stanja venskega sistema pri bolnikih, ki so najbolj ogroženi za nastanek globoke flebo tromboze.

Novo kontrastno sredstvo nizke osmolarnosti zagotavlja visokokvalitetne flebogramе in istočasno ne ogroža varnosti bolnika.

Povzetek

Iohexol (omnipaque 350) je novo nizko osmolarno neionsko kontrastno sredstvo, ki smo ga upgradili pri štiridesetih flebografijah spodnjih okončin. Študija je pokazala, da je pri enem bolniku (2,5%) nastala mala reakcija (koprivka, slabost, glavobol). Nismo opazili lokalnih komplikacij.

Kvaliteto kontrastne opacificacije smo ocenili z oznako odlično in dobro v vseh primerih.

Literatura

1. Strandness DE. Vascular diseases of the extremities. V: Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1981; 1181—8.

2. Miklavčič L. Venska tromboza. Med Razgl 1987; 26: 75—96.

3. Singer I et al. Radionuclide pleatismography and Tc 99 m red blood cell venography in venous thrombosis. Comparison with contrast venography: Radiology 1984; 150: 213—7.

4. Bettmann AM et al. Contrast Venography of the leg: Diagnostic efficacy, tolerance and complication rates with ionic and nonionic contrast media. Radiology 1987; 165: 113—6.

5. Enge I. Phlebography — Survey and Present State. Acta Radiol 1983; 366: 30—53.

6. Abrams H. Angiography. Second Edition. Boston: Little Brown & Company.

7. Grollman JH, Weber MM, Gomes AS. Phlebography and radionuclide clot localization in the lower extremities. The Radiologic Clinics of North America 1976; 14: 371—85.

8. Obrez I. Današnje možnosti rentgenološke diagnostike venskog sistema donjih okončin. V: Flebografija. Simpozij o patološkim stanjima venske cirkulacije okončin. Ljubljana: Lek, 1976; 291—306.

9. Rabinov K, Paulin S. Venography of the lower extremities. In: Abram's Angiography. Little Brown company, Boston, 1984: 1877—99.

10. Šurlan M. Rtg venografija v diagnostiki periferne venske tromboze. V: VII Sodobna interna medicina. Ljubljana: 1981; 49—53.

11. Bettmann AM, Salzman EW, Rosenthal D, Claggett P, Davies G, Nebesar R, Rabinov K, Plotz J, Skillman J. Reduction of Venous Thrombosis Complicating Phlebography. AJR 1980; 134: 1169—72.

Naslov avtorja: asist. dr. Dušan Pavčnik, dr. med., Inštitut za rentgenologijo UKC, Zaloška 7, 61000 Ljubljana



NYCOMED
Contrast Media

Mijelografija

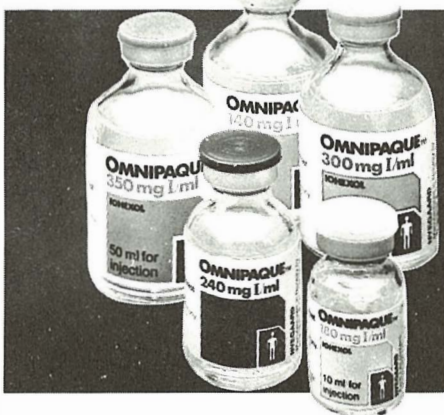
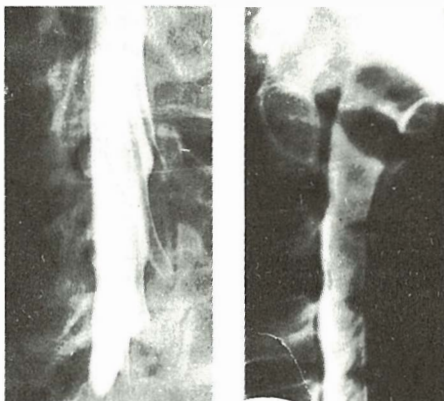
OMNIPAQUE™

ioheksol

neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA U MIJELOGRAFIJI

- vrlo niska neurotoksičnost
- nikakvi ili klinički beznačajni učinci na EEG, kardiovaskularne parametre i rezultate laboratorijskih pretraga cerebrospinalnog likvora
- vrlo mala učestalost i slab intenzitet subjektivnih reakcija bolesnika
- odsustvo neočekivanih ili ireverzibilnih reakcija
- vrlo mala vjerojatnost kasnih upalnih reakcija (arahnoiditis)
- visokokvalitetni mijelogrami



**IZ NYCOMEDA – INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA**

Omnipaque je zaštićeno ime

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U DIJAGNOSTIČKOJ RADIOLOGIJI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

Isključiva prava prodaje u Jugoslaviji ima firma
LECLERC & CO. Schaffhausen/Švicarska.

Zastupstvo za Jugoslaviju ima:

REPLEK-MAKEDONIJA,

91000 Skopje, Jurij Gagarin bb, 091/237-266, 237-272, 232-222, 232-350

Zastupstvo 091/233-138, Telex 51431

PRILOG KAZUISTICI SPONTANE RENALNE EKSTRAVAZACIJE KOD EKSKRETORNIH UROGRAFIJA

SPONTANEOUS RENAL EXTRAVASATION ON EXCRETORY UROGRAPHY — CASE PRESENTATION

Klanfar Z, Doko M, Skljarov I

Abstract — A case of spontaneous extravasation of contrast medium from the hollow system of the kidneys during excretory urography is presented. This relatively rare phenomenon is caused most often by incarcerated renal calculi and is preceded by an attack of colics. In the presented case, the patient with a cystic tumor of the ovary did not exhibit any symptoms of compression or urostasis. Clinical significance of such spontaneous extravasations of the urine without symptoms, as well as possible sequelae and methods of a more accurate imaging of this pathologic phenomenon were pointed out.

UDC: 616.63-073.75-06

Key words: urography, extravasation of diagnostic and therapeutic materials

Case report

Radiol Jugosl 1989; 23: 225—8

Uvod — Spontana renalna ekstravazacija (SRE) je patološko istjecanje urina iz kanalnog sustava bubrega. Uzrokovana je zastojem urina i povišenjem njegovog pritiska u kanalnom sustavu što dovodi do ruptуре forniksa gdje je stijenka najslabija (1, 2). Ekstravazacija urina se prikazuje tijekom ekskretorne urografije pojavom kontrastnog sredstva (KS) u sinusu bubrega, perirenalnom i periureteralnom prostoru. Ova pojava se u stranim izvorima označava i drugim nazivima kao što su spontana ruptura pelvisa (3), spontana peripelvična ekstravazacija (4, 5, 6), spontana urinarna ekstravazacija (1) i renalni refluks (7).

Kako pojavu KS izvan kontura kanalnog sustava možemo dokazati i u drugim patološkim stanjima bubrega, dijagnoza SRE mora biti temeljena na određenim kriterijima (2):

1. Urografskoj pretrazi ne smije prethoditi operacija ili instrumentacija bubrega i uretera.
2. Kod urografske pretrage ne smije biti primijena vanjska kompresija.
3. Isključena je trauma ili destruktivni proces bubrega i uretera.
4. Nisu dokazani bubrežni ili ureteralni kamenci s mogućim dekubitalnim oštećenjem stijenke.

Najčešći uzročni faktor SRE su inkarcerirani bubrežni kamenci. Poznato je svega nekoliko opisa spontane ekstravazacije urina izazvane drugim uzrocima kao što su hipertrofija prostate, stenozna uretera nakon operacije, primjena kompresije kod ekskretorne urografije (1, 3, 5, 6). Abdominalni tumori kao uzročnici zastoja urina i SRE spominju se u samo tri slučaja; retroperitonealni, perirenalni retikulosarkom (3), leiomyosarkom uterusa (8) i tumor uretera (19).

Subjektivne simptome SRE nije moguće pouzdano odrediti. Ukoliko su i prisutni obično se izgube u simptomatskoj slici kolika koje najčešće predhode SRE. Od objektivnih znakova opisuju se povišena tjelesna temperatura i leukocitoza. Pripisuju se djelovanju urinarnog ekstravazata jer je u više dobro dokumentiranih slučajeva dokazano da su se pojavili tek nastupom kolika a nestali su nakon njihovog prestanka t.j. odstranjenja opstruktivnog faktora (1, 2, 4).

SRE u najvećem broju slučajeva ne uzrokuje posljedice. Među rijetkim opisima spominje se reaktivna proliferacija vezivnog i masnog tkiva u sinusu bubrega (renalna liposkleroza), periureteralna i lokalizirana retroperitonealna fibroza, perirenalni apsces, perinefritis i jedan slučaj pararenalne pseudociste (1, 2, 4, 7, 10).

SRE je rijetka pojava (5, 11, 12). U domaćem izvoru opisane su dvije SRE na 33660 pretraga (12). Međutim, ova se pojava dokazuje češće u selektiranoj skupini urgentnih urografija koje se provode u toku ili neposredno nakon napada bubrežnih kolika. Podaci u učestalosti kreću se od 1% do 5% (2, 7).

Oba slučaja SRE opisana u našoj literaturi uzrokovana su bubrežnim kamencima i praćena kolikama (12). Uz opis bolesnika data je i sinteza dosadašnjih iskustava i teorijskih razmišljanja o patogenezi procesa te prikazana radiološka morfologija pojave. U vlastitom prikazu želimo opisati rijetki etiološki faktor SRE, istaknuti neke osobitosti kliničkog toka kod naše bolesnice i potaknuti na razmišljanje o posljedicama renalne ekstravazacije. Moguće implikacije na klinički analogna stanja poremećene urokinamike potrebno je provjeriti prospektivnom studijom.

Bolesnica i metoda pregleda — Bolesnica Z. N., 78 godina stara, bez tegoba i bolova, javila se liječniku zbog tamne boje mokraće. Fizikalnim pregledom otkrivena je palpatorno bezbolna, za podlogu vezana i pomična tumorska tvorba tvrde konzistencije. Kod irigografije se prikazuju razmaknute vijuge debelog crijeva bez znakova

infiltracije njihove stijenke. Laboratorijske pretrage s određivanjem brzine sedimentacije eritrocita, broja eritrocita i leukocita te vrijednosti hematokrita i hemoglobina dale su rezultate u granicama normalnog. Tjelesna temperatura do dana operacije nije bila povišena.

Kod ekskretorne urografije bez primjene vanjske kompresije injicirali smo 60 ml joksitalamata koncentracije 300 mg J/ml (Telebrix 300). Snimka nakon 5 minuta otkriva umjereno proširenje desnog uretera i kanalnog sustava desnog bubrega. Desni ureter je komprimiran u distalnom segmentu. Na snimci nakon 15 minuta javlja se polumjesečasta sjena kvalitete kontrastnog sredstva koja se pruža iz sinusa bubrega prema proksimalnoj periureteralnoj zoni (slika 1 a i 1 b). Ovaj morfološki nalaz odgovara ekstravazaciji kontrastnim sredstvom obojenog urina.

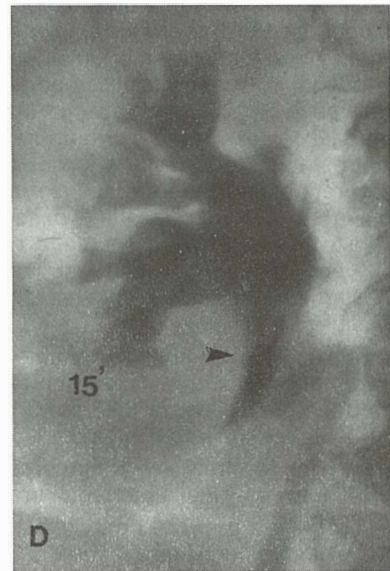
Operacijom su bolesnici odstranjeni policistični zloćudni tumori oba jajnika, jedan veličine muške glave a drugi nešto manji.

Prije odlaska iz bolnice učinjena je kontrolna ekskretorna urografija. Na urogramima se više ne vidi proširenje kanalnog sustava bubrega niti znakova ekstravazacije urina. Na lijevoj strani je umetnuta endoproteza uretera nakon njegove intraoperativne povrede (slika 2).



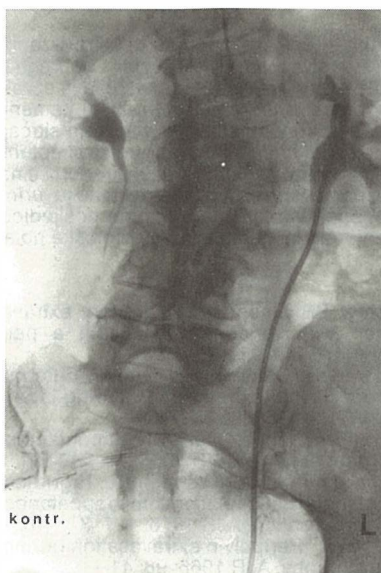
Slika 1 — Ekskretorna urografija:
a) Urogram nakon 5 minuta pokazuje kompresiju desnog uretera i proširenje kanalnog sustava desnog bubrega. Znakova ekstravazacije urina se ne vidi.

Fig. 1 — Excretory urography:
a) Urogram after 5 min. images compression of the right ureter and dilatation of the hollow system of the kidney. Signs of extravasation are not visible.



b) Urogram nakon 15 minuta (detalj) pokazuje peripelvičnu ekstravazaciju kontrastnim sredstvom obojenog urina (strelica).

b) Urogram after 15 min. (detail) images peripelvic extravasation of the contrast-medium-stained urine.



Slika 2 — Ekskretorna urografija nakon operacije: nema znakova proširenja kanalnog sustava bubrega ili ekstravazacije urina. Lijevo vidljiva ureteralna endoproteza.

Fig. 2 — Excretory urography following surgery: there are no signs of dilatation or extravasation of the urine. Visible ureteral endoprosthesis on the left.

Diskusija — Gotovo svi istraživači citirani u ovom članku naglašavaju značaj naglog (akutnog) povišenja pritiska urina u kanalnom sustavu bubrega za nastanak SRE. To je i razumljivo s obzirom da je najveći broj SRE registriran kod bolesnika s akutnim kolikama. Kako se kod kolika obično provodi brza i efikasna spazmolitička terapija, urostaza nije dugotrajna, protok urina se ponovo uspostavlja, njegov pritisak opada a ekstravazacija prestaje. Period istjecanja urina u sinus bubrega i retroperitonealni prostor je zato najčešće kratak. Urinarni ekstravazat se resorbira pretežno limfnim putem a pri operaciji se nalazi samo manja količina u retroperitonealnom prostoru (1, 2, 3). Klinički tok bolesti naše bolesnice kao i bolesnice s tumorom uterusa (8) dokazuju da spontana ruptura može nastupiti i u stanju kroničnog povišenja pritiska urina. Značajno je naglasiti da SRE kod naše bolesnice nije bila praćena simptomima bola ili druge naugode. Tjelesna temperatura i broj leukocita u krvi nisu bili povišeni a u mokraći nije dokazan povećan broj bakterija. Kod klinički okultnih ruptura kanalnog sustava bubrega period istjecanja urina može biti znatno produžen. Tada urinarni ekstravazat dugotrajno iritira retroperitoneum, uzrokuje reaktivne proliferativne

procesе i uvjetuje promjene kliničkih i laboratorijskih parametara. U slučaju većeg nakupljanja urina može se stvoriti pseudocista ili urinom. Oni svojim kompresivnim djelovanjem dodatno kompliciraju osnovnu bolest. Ukoliko je urin inficiran moguće su ozbiljne posljedice (pararenalni apsces).

Stupanj priširenja kanalnog sustava bubrega (hidronefroza) nema prognostički značaj za pojavu SRE. Većina istraživača opisuje slabo ili umjereno proširenje čašica i vratova. Slične, umjerene ektatične promjene vidljive su i na urogramima naše bolesnice (slika 1a i 1b). Urografski nalaz slabijeg proširenja kanalnog sustava bubrega kod bolesnika sa SRE podržava teoriju o djelovanju rupture forniksa kao sigurnosnog ventila za sniženje intrapelvičnog pritiska (2, 7).

Urografski prikaz ekstravazacije urina je polimorfan. Najčešće se nalazi polumjesečaste, linearne ili mrljaste sjene intenziteta kontrastnog sredstva u sinusu bubrega ili uz medijalnu konturu bubrega te u periureteralnoj zoni.

Mnogi autori smatraju SRE češćom pojavom nego se to radiografski registrira. Razlozi za to su višestruki. Bolesnik koji trpi bolove slabo surađuje pri urgentnoj urografiji, obično nije dobro pripremljen za pretragu a odloženo snimanje (3, 6 i 12 sati iza injiciranja KS) se ne provodi. Daljnji razlozi su injiciranje nedovoljne količine KS preniske koncentracije kao i slabo poznavanje radiografske morfologije SRE (1, 2, 7, 10). Osobiti se značaj pridaje količini KS s obzirom na njegov diuretski efekt (4, 6, 7). SRE obično nastaje u toku akutne faze opstruktivne uropatije (kolike) koja je praćena naglim povišenjem pritiska urina u kanalnom sustavu bubrega. Zbog diuretskog djelovanja KS pritisak urina još više raste i kod kritičke vrijednosti uzrokuje rupturu forniksa čašice i istjecanje urina u sinus bubrega (1, 2). Ove pretpostavke dokazane su prospektivnom studijom (4). Provedene su ekskretorne urografije kod 82 bolesnika s bubrežnim kolikama. U ispitivanje su uključeni samo bolesnici kod kojih je napad bubrežnih kolika započeo najviše 12 sati prije pretrage. Injiciranjem standardnih količina KS (75 ml) registrirana je učestalost SRE od 8,1 %. Injiciranjem 300 ml KS u obliku infuzije dokazana je učestalost od 22 %. Kod pretraga s 140 ml KS u obliku bolusa zabilježena je učestalost od 33 %. Prosjek učestalosti za sve bolesnike bio je 17 %. To je znatno veća učestalost SRE nego kod urgentnih urografija sa standardnim količinama KS (2, 4, 7). U slučaju bolesnice s lejomiomom uterusa količina KS pokazala se također značajnom za prikaz SRE (8). Na standardnoj ekskretornoj urografiji dokazano je um-

jereno proširenje čašica i uretera bez znakova ekstravazacije urina. Kratko vrijeme nakon ove pretrage provedena je angiografija abdominalnih arterija s velikom količinom KS. Premda između dvije pretrage bolesnica nije imala bubrežnih kolika, na angiogramima je registrirana SRE.

Zaključak — Na temelju dosadašnjih saznanja i osobitosti vlastitog slučaja moguće je predpostaviti slijedeće:

1. Najčešći uzrok SRE su akutne zastoje uropatije s kolikama.

2. Dijagnostika SRE je poboljšana snimanjem bolesnika u akutnoj fazi zastoje uropatije (urgentne urografije), injiciranjem veće količine KS, snimanjem odloženih uograma i primjenom nefrotomografije.

3. SRE može uzrokovati posljedice, ponekad ozbiljne (pararenalni apsces).

4. Nesimptomatske, klinički neprepoznate, dugotrajne SRE znatno se rjeđe dokazuju. One mogu biti kriptogeni uzročnik komplikacija osnovne bolesti.

Ovim člankom želimo upozoriti prvenstveno na protrahirane i asimptomatske SRE i potencijalne posljedice ovog patološkog stanja. Osim kod tumora u abdomenu moguće je, po analogiji patomehanizma, predpostaviti njihovu pojavu i kod bolesnika s hidronefrozom uslijed povećanja prostate (statistički značajna skupina bolesnika). Netipičan slučaj SRE kod naše bolesnice ilustrira ovo stanje. Budućom prospektivnom studijom skupine bolesnika s uvećanjem prostate uz korištenje veće količine KS kod urografije (infuzija) moguće je provjeriti ovu predpostavku.

Sažetak

U članku je opisana spontana ekstravazacija kontrastnog sredstva iz kanalnog sustava bubrega tijekom ekskretorne urografije. Ova rijetka pojava uzrokovana je najčešće inkarceriranim bubrežnim kamencima a predhodi joj napadaj kolika. U vlastitom slučaju, kod bolesnice sa cističnim tumorom jajnika simptomi kompresije ili urostaze nisu bili izraženi. Autori su naglasili klinički značaj spontanih ekstravazacija urina koje nisu praćene simptomima, moguće posljedice kao i načine za pouzdaniji prikaz ove patološke pojave.

Literatura

1. Harrow BR. Spontaneous urinary extravasation associated with renal colic causing a peripelvic abscess. *AJR* 1966; 98: 47—53.
 2. Schwartz A, Caine M, Hermann G, Bittermann W. Spontaneous renal extravasation during intravenous urography. *AJR* 1966; 98:37—40.
 3. Bonk JP, Basch RI, Cheris DN. Spontaneous rupture of the renal pelvis. *AJR* 1966; 98: 54—62.
 4. Bernardino ME, McClennan BL. High dose urography: Incidence and relationship to spontaneous peripelvic extravasation. *AJR* 1976; 127: 373—6.
 5. Braun WT. Peripelvic extravasation during intravenous urography. *AJR* 1966; 98: 41—6.
 6. Haverson G. Spontaneous peripelvic extravasation of contrast during excretion urography. *Brit J Radiol* 1972; 45: 759—61.
 7. Olsson O. Frequency of backflow in acute renal colic. *Acta Radiol Diag* 1972; 12: 469—79.
 8. Conofey PM, Bernardino ME, Green B. Renal peripelvic extravasation: A complication of arteriography. *Radiology* 1978; 128: 625.
 9. Trapnell JE. Spontaneous rupture of the renal pelvis and ureter. *Brit J Radiol* 1969; 56: 33—9.
 10. Harrow BR, Sloane JA. Pyelorenal extravasation during excretory urography. *J Urol* 1961; 85: 995—1005.
 11. Cooke GM, Bartucz JP. Spontaneous extravasation of contrast medium during intravenous urography. *Clin Radiol* 1974; 25: 87—93.
 12. Smolković J, Bašić M, Bosnar M, Temmer B. Spontana renalna ekstravazacija kontrasta kod ekskrecioneurografije. *Radiol Jugosl* 1984; 18(2): 109—12.
- Adresa autora: Prim dr Klanfar Zoran, UI Crvenog križa 21, Zagreb

PREOPERATIVNA EVALUACIJA TUMORA PAROTIDNIH ŽLEZDA

PREOPERATIVE EVALUATION OF PAROTID GLAND TUMOURS

Gavrić M, Perišić-Savić M, Dragutinović G

Abstract — Thirty-eight patients with non-diffuse swelling in the parotid region were preoperatively examined using sialography, scintigraphy and ultrasonography (all 38 patients) and CT-sialography (30 patients). The findings were then compared with intraoperative and histological findings in all patients. Value of all the diagnostic procedures was determined by the number of correct and incorrect interpretations (expressed in percentages) for the following criteria: presence, location, size and character of the tumour.

The results of this examination show that, for preoperative evaluation of tumours of the parotid gland, CT-sialography is the most reliable method. Ultrasonography occupies the second place in terms of reliability, before sialography and scintigraphy. Scintigraphy has the lowest value. The reliability of clinical examination does not differ significantly from that of sialography nor of ultrasonography, but it is significantly more reliable than scintigraphy and somewhat weaker than CT-sialography.

UDC: 616.447-006.6-073.7

Key words: parathyroid neoplasms-diagnosis, sialography, radionuclide imaging, ultrasonic diagnosis

Orig. sci. paper

Radiol Jugosl 1989; 23: 229—33

Uvod — Različita patološka stanja se mogu manifestovati više ili manje ograničenim otokom (tumefaktom) u parotidnom predelu. Kod znatnog broja slučajeva se pomoću kliničkog pregleda može odrediti priroda takvog otoka (tumor, zapalenie, limfadenopatija, druga geneza otoka), a u onim slučajevima gde klinički pregled nije dovoljan za postavljanje definitivne dijagnoze mogu biti od velike koristi pojedini pomoćni dijagnostički postupci. Među najznačajnije se ubrajaju sialografija, scintigrafija, ehografija, kompjuterizovana tomografija (CT) bez ili sa istovremenom upotrebom kontrasta, a u poslednje vreme i nuklearna magnetna rezonancija (NMR).

Cilj ovoga rada je bio da se proceni vrednost kliničkog pregleda i četiri pomoćna dijagnostička postupka (sialografija, scintigrafije, ehografije i kompjuterizovane tomografije u kombinaciji sa sialografijom — tzv. CT-sialografije) u preoperativnoj dijagnostici tumora parotidnih žlezda.

Materijal i metode — Kod 38 bolesnika sa klinički izraženim ograničenim otokom parotidnog predela preoperativno su izvršena sialografska, scintigrafska i ehografska (kod svih 38 bolesnika), a zatim CT-sialografska (kod 30 bolesnika) ispitivanja predela otoka. Svi dijagno-

stički postupci su izvršeni u toku preoperativne pripreme i to na osnovu prethodno dobijenog usmenog pristanka od svakog bolesnika lično.

Priprema za sialografsko i CT-sialografsko ispitivanje je izvršena retrogradnim punjenjem izvodnog kanalikularnog sistema ispitivane žlezde sa uljanim kontrastom Lipiodolom u količini koja je individualno određivana (od 1,0 do 2,0 ccm).

Za sialografsko ispitivanje su korišćene tri standardne projekcije (antero-posteriorna, bočna i tangencijalna). CT-sialografsko ispitivanje je vršeno neposredno posle, a najkasnije 24 časa posle sialografskog. Korišćen je aparat za kompjuterizovanu tomografiju General Electric 8800 CT/T. Klasični aksijalni preseci su rađeni na međusobnom rastojanju od 5 mm. Ukupan broj preseka je u proseku iznosio od 15 do 20. Koronarni i sagitalni preseci ispitivane žlezde su sintetizovani na osnovu bazičnih aksijalnih preseka.

Scintigrafsko ispitivanje je vršeno 20—30 minuta posle i.v. ubrizgavanja 2—4 mCi (74—148 MBq) ^{99m}Tc -pertehnetata. Upotrebljavana je gama scintilaciona kamera Searl-Pho Gamma V sa visoko rezolutivnim olovnim kolimatorom paralelnih otvora. Bolesnici su snimani u AP položaju sa licem ispred gama kamere.

Formirana je statička slika od 300.000 impulsa matrice veličine 64 × 64.

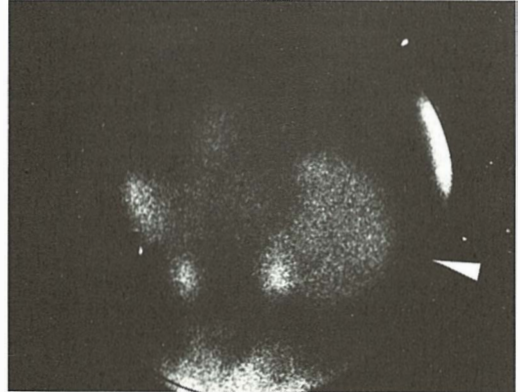
Ehografsko ispitivanje je vršeno bez prethodne pripreme bolesnika na visoko rezolutivnim »real time« aparatima za ultrazvučnu dijagnostiku Toshiba Sonolayer L-SAL-50 A i Toshiba Sonolayer 90 A. Korišćene su linearne (3,5 MHz) i sektorske (3,75 MHz) sonde. Kod svih bolesnika su rutinski rađeni koronarni, aksijalni i sagitalni preseći ispitivanih žlezda.

Kod svih bolesnika je po završetku pomenutih ispitivanja sprovedeno hirurško lečenje tumora.

Na kraju su kod svih bolesnika upoređeni klinički (pre i intraoperativni) i histološki nalazi sa nalazima pojedinih pomoćnih dijagnostičkih postupaka. Za sve dijagnostičke postupke je procena vrednosti izvršena određivanjem broja korektnih i pogrešnih interpretacija (izraženo u procentima) za sledeće kriterijume: 1. prisustvo tumora (tumor se uočava — tumor se ne uočava); 2. lokalizacija tumora (intraglandularna — ekstraglandularna); 3. veličina tumora (odstupa značajno od operativnog nalaza — ne odstupa značajno od operativnog nalaza). Odstupanje se smatralo značajnim kada su razlike između procenjenog i operativnog nalaza bile veće od 1,0 cm) i 4. karakter tumora (benigni — maligni).

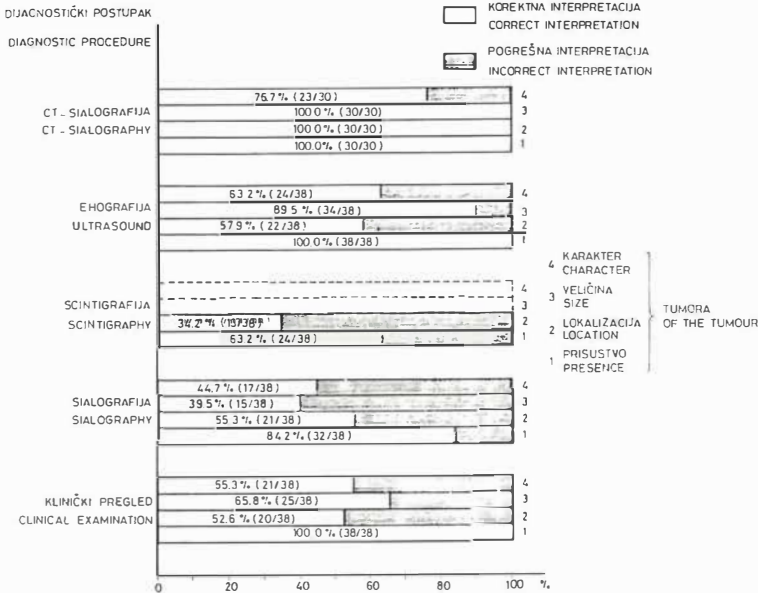
Rezultati — Na dijagramu 1 prikazani su rezultati ovog ispitivanja. Najmanji procenat korektnih interpretacija je dobijen pri scintigrafskom ispi-

vanju. Pomoću ovog dijagnostičkog postupka (slika 1a) je identifikovano 63,2%, a korektno lokalizovano svega 34,2% tumora. Normalan scintigram i pored klinički evidentnog tumora parotidnog predela je imalo 36,8% bolesnika. Zbog ovako visokog procenta lažno negativnih rezultata u detekciji tumora scintigrafija nije ko-



Slika 1 — Miksni benigni tumor (pleomorfni adenom) leve parotidne žlezde koji je u toku svoje petnaestogodišnje evolucije dostigao veličinu od 14 × 9 cm i težinu od 350 gr: a) scintigram, b) sialogram, c) ehogram, d) ST-sialogram

Fig. 1 — Mixed benign tumour (pleomorphic adenoma) of the left parotid gland which, in the course of its fifteen-year evolution, grew to a size of 14 × 9 cm and a weight of 350 gr: a) scintigram, b) sialogram, c) echo-gram, d) CT-sialogram



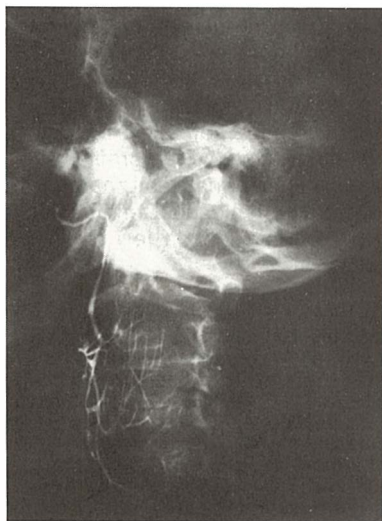
Dijagram 1 — Vrednost pojedinih dijagnostičkih postupaka u preoperativnoj evaluaciji tumora parotidnih žlezda. Diagram 1 — The value of particular diagnostic procedures in the preoperative evaluation of tumours of the parotid glands.

rišćena za određivanje veličine niti karaktera tumora. Jedina vrsta tumora koja je sasvim pouzdano dijagnostikovana pomoću scintigrafije bio je adenolinfom (Warthin-ov tumor). Ovaj tip benignog salivarnog tumora je kod svih sedam slučajeva (tabela 1) pokazivao izrazitu akumulaciju radionuklida što se scintigrafski manifestovalo pojavom »vruće« zone u delu pljuvačne žlezde koji je zahvatao tumor.

Histološka dijagnoza	n
Histologic diagnosis	
Tu mixtus benignus	20
Warthin tumor	7
Cystis salivaris	2
Adeno ca	4
Adenoid cystic ca	2
Sarcoma	1
Metastatic ca	2
Ukupno	38
Total	

Tabela 1 — Konačni histološki nalazi kod svih 38 tumora parotidnih žlezda koji su bili uključeni u ovo ispitivanje

Table 1 — Final histological findings of all 38 tumours of the parotid glands which were included in this investigation



Slika 1 b — Fig. 1 b

Sialografija (slika 1b) je pri identifikaciji tumora bila nešto pouzdaniji postupak od scintigrafije. Pomoću nje je identifikovano 84,2% tumora. Preostalih 15,8% klinički evidentnih tumora se nije uočavalo na sialogramu. Kod određivanja lokalizacije, veličine i karaktera tumora sialogra-



Slika 1 c — Fig. 1 c

fija je bila pouzdanija od scintigrafije, ali bez posebnih prednosti u odnosu na ostale metode pregleda.

Pomoću ehografije (slika 1c) su identifikovani tumori kod svih ispitanika. Pouzdanost ovog dijagnostičkog postupka pri određivanju lokalizacije i karaktera tumora je bila manja nego prilikom identifikacije i određivanja veličine tumora. Ovaj postupak je bio izrazito pouzdan za diferencijaciju cističnih od solidnih tumora.

CT-sialografija (slika 1d) je od svih dijagnostičkih postupaka bila najpouzdanija. Njena senzitivnost pri identifikaciji, a takođe i pri određivanju lokalizacije i veličine tumora je iznosila 100,0%. Njena specifičnost kod određivanja karaktera tumora je iznosila 76,7% što je iznad vrednosti ostalih dijagnostičkih postupaka. Klinički pregled se po svojoj vrednosti nije značajno razlikovao od ostalih dijagnostičkih postupaka, izuzev što je kod detekcije tumora bio pouzdaniji od sialografije i scintigrafije, dok je kod određivanja lokalizacije, veličine i karaktera tumora bio manje pouzdan od CT-sialografije.



Slika 1 d — Fig. 1 d

Diskusija — U literaturi se nalaze dosta različita mišljenja o vrednosti pojedinih dijagnostičkih postupaka u evaluaciji tumora parotidnih žlezda.

Najmanje su kontradiktorne ocene vrednosti scintigrafije. Za ovaj metod se generalno smatra da je, sa izuzetkom u dijagnostici adenolifoma (Warthin-ovog tumora) i oksifilnog adenoma, nedovoljno specifičan za evaluaciju tumora pljuvačnih žlezda (1, 2, 3). Do istog zaključka se došlo i u ovom istraživanju i to pre svega zbog visokog procenta lažno negativnih scintigrama (preko 35%) kod klinički evidentnih tumora kao i zbog slabe pouzdanosti ovog metoda pri oceni ostalih parametara tumora (tabela 1).

Vrednost sialografije u dijagnostici tumora parotidnih žlezda je prema rezultatima ovog ispitivanja daleko manja nego što se to u pojedinim starijim istraživanjima isticalo (4, 5, 6). Sa preko 15% grešaka pri detekciji, odnosno 55% grešaka kod određivanja karaktera tumora (tabela 1) ovaj dijagnostički postupak, iako pouzdaniji od scintigrafije, se pokazao znatno slabijim od savremenih dijagnostičkih postupaka, a pre svega od CT-sialografije. Na sve manji značaj sialografije u evaluaciji tumora parotidnih žlezda ukazuje i više novih ispitivanja (7, 8, 9).

Za ehografiju, čija je primena u dijagnostici tumora parotidnih žlezda novijeg datuma, se skoro uvek ističu: jednostavnost izvođenja, neinvazivnost, brzina, potpuna bezopasnost i relativno niska cena koštanja ovog ispitivanja (10, 11, 12). U našem ispitivanju ovaj postupak je ocenjen apsolutno pouzdanim za detekciju tumora (senzitivnost 100%) što je nađeno i kod drugih (13, 14, 15). Pri određivanju lokalizacije i veličine tumora ehografija je nedovoljno pouzdana kod tumora koji se nalaze u retromandibularnom delu žlezde kao i onih koji se iz dubokog reznja žlezde šire u parafaringealni prostor. Uzrok ovome je gubitak granice tumora prema dubini koji nastaje usled pojave akustičkih senki uzrokovanih reflektovanjem ultrazvučnih talasa od ramusa mandibule odnosno mastoidnog dela temporalne kosti (14, 16). Vrednost ehografije u određivanju karaktera tumora je u našem ispitivanju (63,2% korektnih interpretacija) dosta ispod njene vrednosti u drugim ispitivanjima u kojima se kreće od 80,3% (17) do 87% (16). Slabiji rezultati kod nas su najverovatnije posledica još uvek nedovoljnog iskustva u primeni ehografije u dijagnostici otoka parotidnog predela.

Sa uvođenjem kompjuterizovane tomografije (CT) bez, a zatim uz istovremenu upotrebu kontrasta dijagnostika tumora parotidnih žlezda je postala mnogo preciznija nego što je bila do tada (18, 19, 20). Ovaj metod omogućuje direktnu vi-

zualizaciju svakog tumora parotidnog predela pod uslovom da nije manji od 2 mm (21), a takođe i određivanje njegove veličine i lokalizacije. Naročito je pogodan za evaluaciju tumora dubokog reznja parotidne žlezde kao i ekstraparotidnih parafaringealnih tumora (22, 23).

Izrazita senzitivnost CT-sialografije pri detekciji, lokalizovanju i određivanju dimenzija tumora parotidnog predela je potvrđena i u ovom ispitivanju (tabela 1), ali se za razliku od nekih ispitivanja (20, 24) nije pokazala dovoljno specifičnom za preoperativno određivanje karaktera tumora. Do grešaka u proceni je najčešće došlo kod malignih tumora manjih dimenzija, a bez radioloških znakova invazije okoline.

Uloga kliničkog pregleda u dijagnostici tumora parotidnih žlezda se danas često neopravdano zapostavlja (25). Ovome je svakako doprinelo uvođenje novih metoda dijagnostike, pre svega kompjuterizovane tomografije (CT), a u zadnje vreme i nuklearne magnetne rezonancije (NMR) (26, 27, 28). Naše ispitivanje nije pokazalo da je klinički pregled manje vredan od pomoćnih dijagnostičkih postupaka, izuzev što je bio manje eksplicitan od CT-sialografije pri lokalizovanju i određivanju dimenzija tumora.

Zaključak — U dijagnostici tumora parotidnih žlezda klinički pregled predstavlja osnovni metod ispitivanja. U slučajevima kod kojih nije jasna priroda tumora (neoplazma ili netumorsko obolenje) najracionalnije je pristupiti ehografskom pregledu. Ako posle kliničkog i ehografskog pregleda postoji potreba za preciznijom topodijagnostikom tumora najbolje je pristupiti CT-sialografskom pregledu. Sialografija, a pogotovu scintigrafija imaju danas mali značaj u evaluaciji tumora parotidnih žlezda. Definitivna dijagnoza tumora parotidnih žlezda je i dalje histološka dijagnoza.

Sažetak

Kod 38 bolesnika sa klinički izraženim ograničenim otokom parotidnog predela preoperativno su izvršena sialografska, scintigrafska i ehografska (u svih 38 bolesnika), a zatim CT-sialografska (u 30 bolesnika) ispitivanja otoka. Dobijeni nalazi su zatim upoređeni sa intraoperativnim i histološkim nalazima kod svih bolesnika. Za sve dijagnostičke postupke je procena vrednosti izvršena određivanjem broja korektnih i pogrešnih interpretacija (izraženo u procentima) za kriterijume: prisustvo, lokalizacija, veličina i karakter tumora.

Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da je za preoperativnu evaluaciju tumora parotidnih žlezda najpouzdanija CT-sialografija. Po pouzdanosti na drugom mestu je ehografija, koja je ispred sialografije i scintigrafije. Najmanju vrednost ima scintigrafija. Klinički pregled se po pouzdanosti značajno ne razlikuje od sialografije niti od ehografije, ali je znatno pouzdaniji od scintigrafije a slabiji od CT-sialografije.

Literatura

1. Bland WH, Rose J G. Nuclear medicine in diagnosis and treatment of diseases of the head and neck. I. Salivary and parathyroid gland disease and one identification and staging of head and neck tumors. *Head Neck Surg* 1981; 4: 129—38.
2. Kraaijenhagen HA, Heydendal G A K, van der Ent G M: Salivary gland scintigraphy. *Int. J. Oral Surg.* 1974; 3: 326—9.
3. van den Akker H P, Busemann-Sokole E. Absolute indications for salivary gland scintigraphy with ^{99m}Tc-pertechnetate. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1985; 60: 440—7.
4. Calcaterra T C, Hemenway W G, Hansen G C, Hanafee E N. The value of sialography in the diagnosis of parotid tumors. *Arch. Otolaryngol.* 1977; 103: 727-9.
5. Einstein R A J. Sialography in the differential diagnosis of parotid masses. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1966; 122: 1079—83.
6. Meine F J, Woloshin H J. Radiologic diagnosis of salivary gland tumors. *Radiol. Clin. North Am.* 1970; 8: 475—85.
7. Adam E J, Willson S A, Corcoran M O, Hobsley M. The value of parotid sialography. *Br. J. Surg.* 1983; 70: 108—10.
8. Morgan R F, Saunders J R, Hirata R M, Jaques D A. A comparative analysis of the clinical, sialographic, and pathologic findings in parotid disease. *Am. Surg.* 1985; 51: 664—7.
9. Stacey-Clear A, Evans R, Kissin M W, Kark A E, Wilkins R. Sialography does not alter the management of parotid space-occupying lesions. *Clin. Radiol.* 1985; 36: 389—90.
10. Chodosh P L, Silbey R, Oen K T. Diagnostic use of ultrasound in diseases of the head and neck. *Laryngoscope* 1980; 90: 814—21.
11. Haels J, Lenarz T. Ultraschalldiagnostik benignen und malignen Parotistumoren. *Laryng. Rhinol. Otol.* 1986; 65: 480—4.
12. Jones J, Frost D. Ultrasound as a diagnostic aid in maxillofacial surgery. *Oral Surg.* 1984; 57: 589—94.
13. Partridge M, Langdon J D, Borthwick-Clarke A, Rankin S. Diagnostic techniques for parotid disease. *Brit. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1986; 24: 311—22.
14. Rothberg R, Noyek A M, Goldfinger M, Kassel E E. Diagnostic ultrasound imaging of parotid disease — a contemporary clinical perspective. *J. Otolaryngol.* 1984; 13: 232—40.
15. Schroeder H G, Schwerk W B, Eichhorn T. Hochauflösende Real-Time Sonographie bei Speicheldrüsenerkrankungen. Teil II: Speicheldrüsentumoren. *NHO* 1985; 33: 511—6.
16. Wittich G R, Sheible W F, Hajek P C. Ultrasonography of the salivary glands. *Radiol. Clin. North Am.* 1985; 23: 29—37.
17. Gozzi G, Bellis G B, de Morigio P L, Muner G, Pozzi Mucelli R S, Dalla Palma L. Scialografia, ecografia e tomografia computerizzata nello studio della regione parotidea. *Radiol. Med.* 1985; 71: 752—6.
18. Carter B L, Karmody C S, Blickman J R, Panders A K. Computed tomography and sialography: 2. Pathology. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1981; 5: 46—53.
19. Rice D H, Mancuso A A, Hanafee W N. Computerized tomography with simultaneous sialography in evaluating parotid tumors. *Arch. Otolaryngol.* 1980; 106: 472-3.
20. Som P M, Biller H F. The combined CT-sialogram. *Radiology* 1980; 135: 387—90.
21. Kassel E E. CT sialography, Part II: parotid masses. *J. Otolaryngol.* 1982; 11(12 Suppl): 11—24.
22. Kassel E E. Parapharyngeal and deep lobe parotid tumors. *J. Otolaryngol.* 1982; 11(12 Suppl): 25—35.
23. Som P M, Biller H F. The combined computerized tomography-sialogram. A technique to differentiate deep lobe parotid tumors from extraparotid pharyngomaxillary space tumors. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1979; 88: 590—5.
24. Stone D N, Mancuso A A, Rice D, Hanafee W N. Parotid CT sialography. *Radiology* 1981; 138: 393—7.
25. Lam K H, Wei W I, Lau W F. Tumours of the parotid — the value of clinical assessment. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1986; 56: 325—9.
26. Gademann G, Haels J, Semmler W, van Kaick G. Kernspintomographie bei Erkrankungen der Parotis. *Laryng. Rhinol. Otol.* 1988; 67: 211—6.
27. Rice D, Becker T. Magnetic resonance imaging of the salivary glands. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1987; 113: 78—80.
28. Schaefer S D, Maravilla K R, Close L G, Burns D K, Merkel M A, Suss R A. Evaluation of NMR versus CT for parotid masses: a preliminary report. *Laryngoscope* 1985; 95: 945—50.
29. Bryan R N, Miller R H, Ferreyro R I, Sessions R B. Computed tomography of the major salivary glands. *AJR* 1982; 139: 547-54.

Adresa autora: Doc. dr Miodrag Gavrić, Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta u Beogradu, Dr Subotića br. 4, 11000 Beograd



**RO INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE
»BORIS KIDRIČ«, VINČA
OOUR INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI«**

11001 Beograd, p. p. 522
Telefon: (011) 438-134
Telex: YU 11563
Telegram: VINČA INSTITUT

Uz našu redovnu proizvodnju i snabdevanje korisnika pribora za in vitro ispitivanja:

**T3 — RIA
T4 — RIA
Insulin — RIA
HR — RIA**

u 1988. godini pustili smo u redovan promet:

ACTH — RIA

Služi za određivanje hipofunkcije adrenalnih žlezda (primarna i sekundarna) i hiperfunkcije adrenalnog korteksa (Conn-ov, Cushing-ov i adrenogenitalni sindrom).

U toku 1988. godine planiramo puštanje u promet novog preparata za in vitro ispitivanje

CEA — RIA

Pribor za određivanje karcinoembrionalnog antigena (CEA) u serumu metodom radioimunološke analize.

OTKRIVANJE RANIH KOMPLIKACIJA U NOVOROĐENAČKOM GNOJNOM MENINGITISU POMOĆU ULTRAZVUKA

DETECTION OF EARLY COMPLICATIONS OF NEONATAL BACTERIAL MENINGITIS BY ULTRASOUND

Rožmanić V, Ahel V, Gazdik M, Fučkar Ž

Abstract — Cerebral complications of bacterial meningitis are often difficult to diagnose clinically. Neurosonography provides the ideal imaging modality to detect early complications of neonatal meningitis. During 1987, seven newborn infants with bacterial meningitis were referred to the pediatric intensive care unit for cranial ultrasound examination. The most extensive ultrasound abnormalities were seen in three newborn infants with meningitis due to *Proteus mirabilis*. The sonographic findings in these three newborns were mild to severe ventriculomegaly, and typical findings of ventriculitis: clouding of the cerebrospinal fluid, ventricular bands, membranes and septi. Two newborns died, whereas the survivor had hydrocephalus and multiple cystic lesions. One patient with meningitis of unknown etiology had focal areas of increased parenchymal echogeneity, caused by infarction of the subependymal vessels. A late sequel in this infant was severe ventricular dilatation probably due to focal areas of cerebral atrophy. In newborn infant with enterobacter meningitis, the ultrasound findings evidenced only a minimal periventricular increase of echogeneity and minimal alteration of configuration but no change in the size of lateral ventricles. Two newborn infants showed no abnormalities on ultrasound examination. In the newborn infants with bacterial meningitis the cranial sonography is the method of choice for early diagnosis of possible complications.

UDC: 616.831.9-002-06-053.3

Key words: meningitis — complications, echoencephalography, infant newborn

Orig. sci. paper

Radiol. Jugosl. 1989; 23: 235—40

Uvod — Još uvijek značajan broj novorođenčadi umire ili ima teška neurološka oštećenja kao rezultat bakterijalnog meningitisa (1). To je relativno često, izuzetno teško oboljenje koje i dalje predstavlja značajan dijagnostički i terapijski problem. Bakterijski meningitis se u novorođenačkom dobu javlja češće nego u bilo kojem drugom periodu života (2, 3, 4). Incidencija iznosi od 0,13 do 0,4%, dok je u prematurusa značajnije veća (2,4%) (3, 5). Usprkos otkrivanju novih antibiotika kao što su cefalosporini treće generacije i razvoja intenzivnih mjera liječenja, mortalitet od ove infekcije je i dalje visok i iznosi od 15 do 30%. Kod preživjele djece, oštećenja, pretežno neurološka su vrlo česta (od 20 do 60%) (1, 3, 5, 6, 7).

Najčešće komplikacije novorođenačkog bakterijskog meningitisa su difuzni edem mozga, ventrikulitis, ventrikulomegalija, fokalne nekroze i dr. (3, 4). Otkrivanje ovih komplikacija samo na osnovu kliničke slike i laboratorijskih pretraga je vrlo teško. U zadnjih desetak godina zahvaljujući kompjuteriziranoj tomografiji i neurosonografiji moguće je otkriti rane komplikacije već tijekom bolesti (7, 8). Većina autora smatraju neurosonografiju metodom izbora u otkrivanju ranih komplikacija novorođenačkog bakterijskog meningitisa (7, 9, 10, 11, 12, 13).

Cilj ovog rada je evaluacija neurosonografije u detekciji češćih komplikacija novorođenačkog bakterijskog meningitisa. Nadalje, željelo se ispitati i korelaciju između neurosonografije i biokemijskog profila likvora (šećer, proteini i laktati) čije promjene također mogu ukazati na razvitak ranih komplikacija (3, 4, 14, 15).

Materijal i metode — U ispitivanje su bila uključena sva novorođenčad hospitalizirana tijekom 1987. godine u jedinici intenzivne terapije Klinike za dječje bolesti KBC Rijeka u koje je prema opće prihvaćenim kriterijima postavljena dijagnoza bakterijskog meningitisa (3, 4). U cerebrospinalnom likvoru određivan je broj stanica, citološki pregled sedimenta likvora, kultura likvora, šećer, proteini i laktati. Ultrazvučni pregled učinjen je kroz veliku fontanelu u koronarnim i parasagitalnim presjecima sektorskom sondom od 3,5 i 5 MHz na aparatima Toshiba 38 AS i Aloka 280. U bolesnika s nekomplimiranim tijekom bolesti sonografsko ispitivanje je ponovljeno nakon jedan i šest mjeseci, dok u bolesnika gdje su uočene rane komplikacije, sonografsko ispitivanje je ponavljano i više puta mjesečno tijekom dojenačke dobi.

Rezultati — Tijekom 1987. godine u jedinici intenzivne terapije Klinike za dječje bolesti KBC

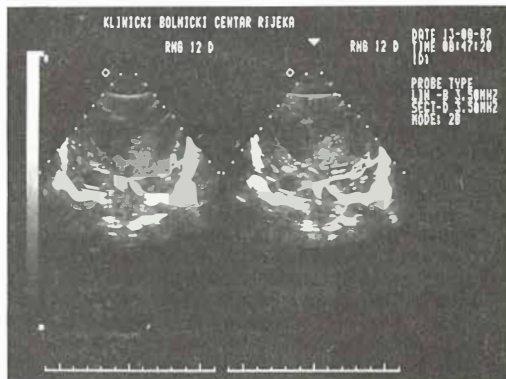
Rijeka praćeno je osmero novorođenčadi s kliničkim i laboratorijskim znakovima gnojnog meningitisa. Analizom cerebrospinalnog likvora nađena je u svih značajna pleocitoza s predominacijom polimorfonukleara (od 2 100 do nemjerljivog broja stanica u ccm^3), hipoglikorahija (od 0 do 1,9 mmol/l), proteinorahija (od 1,46 do 7,55 g/l) te laktička acidoza (od 3,3 do 15,5 mmol/l). Uzročnika smo uspjeli izolirati u petoro bolesnika (*Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus epidermidis* te u troje bolesnika *Proteus mirabilis*).

Sonografsko praćenje učinjeno je u sedmero bolesnika. U jednog bolesnika nismo bili u mogućnosti učiniti ultrazvučno ispitivanje zbog izrazito teškog stanja (respiratorna insuficijencija, diseminirana intravaskularna koagulacija) koje je dovelo do letalnog ishoda. Najopsežnije sonografske promjene uočene su u troje bolesnika u kojih je kao uzročnik meningitisa izoliran *Proteus mirabilis*.

V. D., novorođenče u dobi od pet dana primljeno zbog febriliteta, nemira i generaliziranih konvulzija. Lumbalnom punkcijom u likvoru nađeno 25 233 stanica u ccm^3 , šećer 0, proteini 4,89 g/l, laktati 8,54 mmol/l. Iz kulture likvora izoliran *Proteus mirabilis*. Primjenjeno uobičajeno liječenje i postepeno dolazi do poboljšanja općeg stanja i nalaza u cerebrospinalnom likvoru: stanica 188 u ccm^3 , šećer 1,23 mmol/l, laktati 3,47 mmol/l (proteinorahija i dalje izrazita,

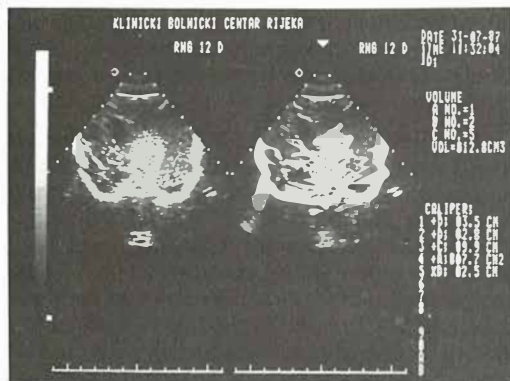
11,9 g/l). U trećem tjednu bolesti sonografskim ispitivanjem nalaze se karakteristične promjene u vidu ventrikulitisa (slika 1).

Ventrikularnom punkcijom u likvoru nađena jaka pleocitoza (gusta masa polimorfonukleara),



Slika 2 — Progresija ventrikulitisa 34. dana bolesti (koronarni presjek). Dva tjedna kasnije, na koronarnom presjeku vidljive značajne promjene u konfiguraciji i veličini postraničnih komora uz pojačanje periventrikularne i ventrikularne ehogenosti. Postoji značajna razlika između desne i lijeve strane.

Fig. 2 — Progression of ventriculitis on the 34th day of illness (coronal view). Two weeks later, on coronal view, there is a significant alteration in configuration and size of the lateral ventricles, with increased echogenicity periventricularly and ventricularly. There is a difference between the left and right side.



Slika 1 — Sonografske promjene u ventrikulitisu 17. dana bolesti (koronarni presjek). Na koronarnom presjeku vidljivo asimetrično uvećanje postraničnih komora s karakterističnim sonografskim znakovima ventrikulitisa: pojačanje periventrikularne i ventrikularne ehogenosti lijevo, paučinoasto zamućenje (debris) u desnom frontalnom rogu postranične komore.

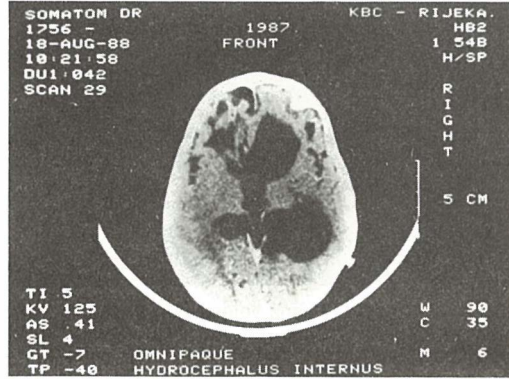
Fig. 1 — Sonographic findings in ventriculitis on the 17th day of illness (coronal view). In the coronal view there is asymmetrical ventricular enlargement and typical findings of ventriculitis: increased periventricular and ventricular echogenicity in the left and debris in the right frontal horn of the lateral ventricles.



Slika 3 — Nastanak hipertenzivnog hidrocefalusa 60. dana bolesti (koronarni presjek). Krajem drugog mjeseca bolesti, sonografskim ispitivanjem nalazi se izrazita dilatacija postraničnih komora. I dalje prisutna hiperehogenost periventrikularno te detritus i septa jače izraženo desno.

Fig. 3 — Development of hypertensive hydrocephalus on the 60th day of illness (coronal view). By the end of the second month of illness, there is a massive enlargement of the lateral ventricles. Hyperechogenicity periventricularly and ventricular bands and detritus, especially in the left ventricles, are still present.

šećer u likvoru ponovo 0, laktati 5,4 mmol/l, proteini 8,46g/l. Dva tjedna kasnije upalne promjene jače izražene uz početnu ventrikulomegaliju (slika 2), a 60. dana bolesti sonografski nalaz koji govori u prilog hipertenzivnom hidrocefalusu (slika 3).

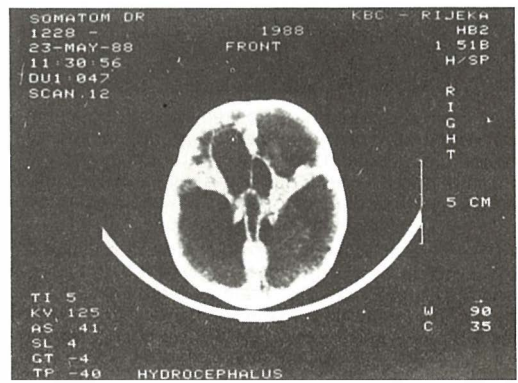
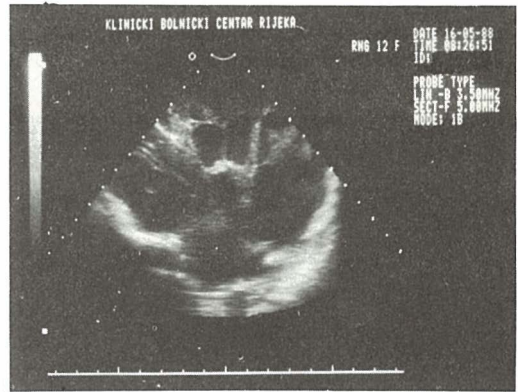


Slika 4 — Kasne posljedice gnojnog meningitisa — multicistične promjene (kompjuterizirana tomografija). Kompjuteriziranom tomografijom vidljiva značajna ventrikulomegalija kao i kasne promjene u gnojnom meningitisu, multicistične promjene.

Fig. 4 — The late sequelae of purulent meningitis — multicystic lesions (computed tomography). On computed tomography we can see enlargement of the lateral ventricles and multicystic lesion, as the late sequelae of purulent meningitis.

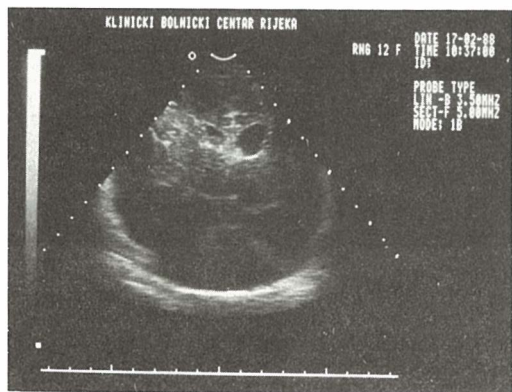
Po smirivanju upalnih promjena ugradi se ventrikuloperitonealna anastomoza. Sonografskim ispitivanjem kao i kompjuteriziranom tomografijom nađu se kasne posljedice gnojnog meningitisa, multicistične promjene (slika 4). Dijete je sada u dobi od 18 mjeseci, lagano usporenog neuromentalnog razvoja.

G. V., novorođenče u dobi od 27 dana primljeno zbog generaliziranih konvulzija. Kliničkim pregledom utvrđeno da je velika fontanela iznad razine lubanjskog svoda i napeta, a šavovi razmaknuti. U cerebrospinalnom likvoru nađena gusta masa polimorfonukleara, šećer 0, proteini 7,55 g/l, laktati izrazito povišeni (15,5 mmol/l). Iz



Slika 6a in 6b Ventriculitis i značajnije uvećane komore: a) ultrazvuk, b) kompjuterizirana tomografija. Na ultrazvučnom pregledu kao i kompjuteriziranom tomografijom vidljivo značajnije uvećanje i promjena konfiguracije postraničnih komora, uz stvaranje cista periventrikularno, te organizirani detritus na dnu postraničnih komora.

Fig 6a and 6b Ventriculitis and prominent ventricular enlargement: a) sonography, b) computed tomography. Both ultrasound examination and computed tomography reveal moderate enlargement of the lateral ventricles, with periventricular cyst formation and organised detritus in the floor of the lateral ventricles.



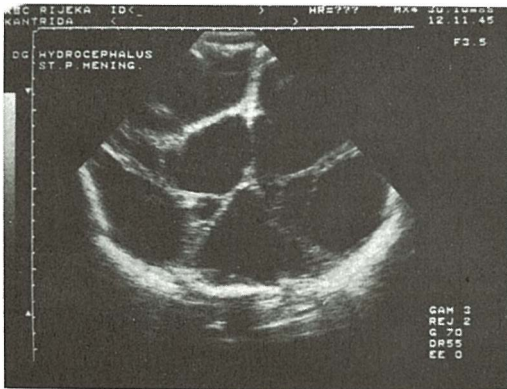
Slika 5 — Ventriculitis i blaga dilatacija komora (koronarni presjek). Na koronarnom presjeku vidi se promjena konfiguracije i veličine postraničnih komora (blaga dilatacija komora), pojačanje periventrikularne i ventrikularne ehogenosti te detritus, jače izražen lijevo.

Fig. 5 — Ventriculitis and mild ventricular enlargement (coronal view). On coronal view we can see alteration of configuration and size of the lateral ventricles (mild ventricular enlargement), increased periventricular and ventricular echogeneity, and detritus especially in the left ventricles.

kulture likvora izoliran *Proteus mirabilis*. Sonografskim ispitivanjem vide se karakteristični znakovi koji govore u prilog teške infekcije (slika 5). Usprkos primjenjenim mjerama liječenja, 8. dana boravka letalni ishod.

P. E., novorođeče u dobi od 6 dana primljen zbog febriliteta i povremenih prestanka disanja. U likvoru prisutna pleocitoza (stanica 4373 u ccm^3), šećer 1,99 mmol/l, laktati 8,55 mmol/l. Iz kulture likvora izoliran *Proteus mirabilis*. Sonografija učinjena tek 20. dana bolesti obzirom da je dijete zbog respiratorne insuficijencije bilo priključeno na respirator (slika 6 a i b).

U daljnjem tijeku bolesti u četiri navrata učinjena vanjska drenaža likvora, bez značajnijeg uspjeha te se razvija progresivni hidrocefalus (slika 7). U devetom mjesecu života letalni ishod.



Slika 7 — Hidrocefalus kao posljedica gnojnog meningitisa (koronarni presjek). Izrazito uvećanje postraničnih komora, odsustvo moždanog parenhima, vidljiv jedino falx cerebri i tentorium cerebelli uz membrane i septa u postraničnim komorama, slika poput »paukove mreže« ili »pčelinjeg saća«.

Fig. 7 — Hydrocephalus as a result of bacterial meningitis (coronal view). Severe enlargement of the lateral ventricles, absence of the brain parenchyma, only the falx cerebri and tentorium cerebelli are visible, ventricles with membranes and bands resembling »spider net«, or »honeycomb«.

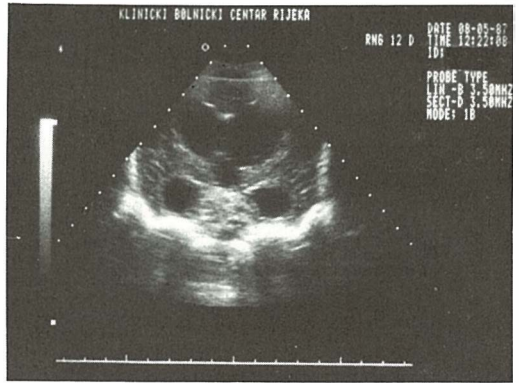
Z. V., muško novorođeče u dobi od šest dana premješteno iz rodilišta gdje je dijagnosticiran gnojni meningitis. Lumbalna punkcija: gusta masa polimorfonukleara, šećer 0, proteini 2,26 g/l, laktati nisu rađeni. Sonografskim ispitivanjem osmog dana bolesti nađeno značajno pojačanje periventrikularne ehogenosti (slika 8). Uz primjenjeno liječenje postepeno dolazi do normalizacije nalaza u likvoru. Kontrolni ultrazvuk ukazuje da je došlo do uvećanja ventriku-

larnog sustava, bez povećanja opsega glave (slika 9). Daljnje praćenje djeteta nije provedeno.



Slika 8 — Ultrazvuk 8. dana bolesti (koronarni presjek). Subependimalno vidljivo fokalno pojačanje ehogenosti parenhima mozga. Ventrikularni sistem normalne konfiguracije i veličine.

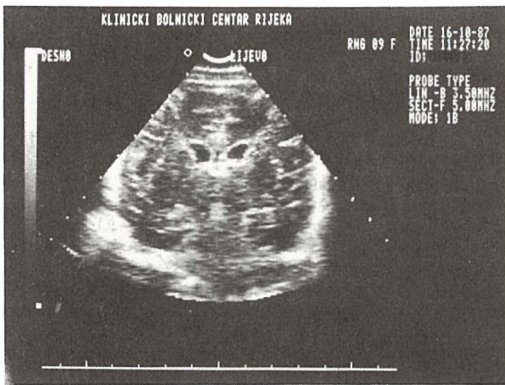
Fig. 8 — Ultrasound on the 8th day of illness (coronal view). There is a focal area of increased subependymal parenchymal echogenicity. There is no alteration of configuration and size of the lateral ventricles.



Slika 9 — Ultrazvuk 23. dana bolesti (koronarni presjek). 23. dana bolesti značajno uvećanje postraničnih i treće komore (normotenzivni hidrocefalus)

Fig. 9 — Ultrasound on the 23th day of illness (coronal view). on the 23th day of illness, severe enlargement of the lateral and third ventricles (normotensive hydrocephalus)

M. N., žensko novorođeče premješteno iz druge bolnice zbog sumnje na ventrikulitis. Ventrikularnom punkcijom nađeno 6 800 stanica u ccm^3 s predominacijom polimorfonukleara, šećer 0,69, proteini 3,7 g/l, laktati 3,33 mmol/l. Iz hemokulture i likvora izoliran *Enterobacter species*. Sonografskim ispitivanjem nađene promjene koje bi govornile za lakšu infekciju (slika 10).



Slika 10 — Ventriculitis (minimalne sonografske promjene). Sonografski nalaz ukazuje na minimalno pojačanje periventrikularne ehogenosti. Blage promjene u konfiguraciji postraničnih komora, bez promjene njihove veličine. Pojačanje ehogenosti moždanih brazda. Fig. 10 — Ventriculitis (minimum sonographic alterations). Ultrasound findings give evidence of a minimal periventricular increase of echogeneity and minimal alteration in the configuration of the lateral ventricles but without change in their size. There is also increase of gyral echogeneity.

Uz primjenjene mjere liječenja dolazi do potpunog oporavka. Kontrolni ultrazvuk u dva navrata potpuno uredan. Neuromentalni razvoj djeteta u dobi od 15 mjeseci potpuno uredan.

U preostale dvoje bolesnika s lakšom kliničkom slikom, umjerenom pleocitozom, hipoglikorahijom i proteinorahijom, nisu nađeni sonografski znakovi koji bi ukazivali na rane komplikacije. Oboje djece su sada u dobi od 16 mjeseci, urednog neuromentalnog razvoja.

Diskusija i zaključak — U vrijeme kad raspoložemo brojnim novim i snažnijim antibioticima, gnojni meningitis novorođenčadi predstavlja i dalje značajan dijagnostički i terapijski problem. Raznovrstnost mikroorganizama odgovornih za bakterijalnu infekciju moždanih ovojnica, brza progresija bolesti, česte i teške komplikacije, kao i smrtni ishodi traže od kliničara brzo prepoznavanje bolesti kao i adekvatno liječenje (15, 16). Zahvaljujući »imaging« tehnikama (neurosonografija, kompjuterizirana tomografija) moguće je prepoznati rane komplikacije novorođenačkog meningitisa već tijekom bolesti. Prije uvađanja ovih tehnika, komplikacije su se većinom otkrivale tek na abdukcijom stolu. U prvoj godini života ultrazvuk je idealan za ranu dijagnozu mogućih komplikacija, kao i za promjenu terapijskog djelovanja bez gubitka vremena (12, 13).

Zadnjih osam godina opisano je niz promjena intrakranijalnih struktura koje se vide ultrazvu-

kom tijekom gnojnog meningitisa (7, 9, 10, 11, 12, 13, 17). Han i sur. (9) prikazali su 78 bolesnika s dokazanim bakterijskim meningitisom (od novorođenačke dobi do dvije godine). U 30 bolesnika (43 %) ultrazvuk intrakranijalnih struktura je bio uredan. Najčešće sonografske promjene su bile kvalitativni porast sjaja moždanih brazda (ehogeni sulkusi u 31 bolesnika), u 26 bolesnika ekstraaksijalno nakupljanje tekućine te ventrikulomegalija u 11 bolesnika. Abnormalna ehogenost parenhima opisana je u 9 bolesnika, a u petoro bolesnika opisani su karakteristični znaci za ventrikulitis. Samo u jednog bolesnika nađen je apsces mozga. Značajno usporenje neuromentalnog razvoja opaženo je u bolesnika s umjerenom ili jakim ventrikulomegalijom te u bolesnika s abnormalnom ehogenošću parenhima mozga (9). Virulencija mikroorganizama bitno utječe na izgled ultrazvučne slike u gnojnom meningitisu. Fawer (17) navodi da od 11 bolesnika, najopsežnije sonografske promjene su uočene u troje bolesnika s *Proteus mirabilis* meningitisom. Na osnovi vlastitih zapažanja i mi smo se uvjerali da je infekcija središnjeg živčanog sustava istim uzročnikom u novorođenačkoj dobi izuzetno teško oboljenje, koje često dovodi do komplikacija pa i letalnog ishoda. U troje naših bolesnika s *Proteus mirabilis* meningitisom kliničko stanje bilo je izrazito teško, sonografski nalaz izrazito patološki, a u cerebrospinalnom likvoru značajna pleocitoza, hipoglikorahija, proteinorahija te laktička acidoza. Neurosonografijom je u svih ovih bolesnika nađeno značajno proširenje lateralnih komora te tipični znakovi koji su govorili u prilog ventrikulitisa: prašinatost zamućenje likvora, zadebljanje zidova komora i fibrinske niti u komorama, stvaranje septa i membrana. Dvoje od ove djece je umrlo, dok preživjelo dijete ima poremećen neuromentalni razvoj.

Normalni mozak pokazuje nisku ili umjerenu ehogenost bijele i sive tvari (10). Porast ehogenosti nastaje uslijed upalnog procesa ili uslijed infarkcije, a ultrazvukom se ne mogu razlikovati ova dva patološka stanja. Često je ova patološka ehogenost udružena s trajnim neurološkim posljedicama. I u jednog našeg bolesnika (slika 8) uočili smo u subependimalnom području fokalno pojačanje ehogenosti parenhima mozga. I mi smo bili u dilemi da li se radi o upalnom procesu ili o infarkciji. Kao posljedica tog procesa (slika 9) vjerojatno je došlo do atrofije mozga i proširenja komora »*vacuo*«. Nažalost dijete nije praćeno i nemamo uvida u njegov neuromentalni razvoj. Za razliku od ovog bolesnika s normotenzivnim hidrocefalusom, u bolesnika s *Proteus mirabilis* meningitisom razvio se hidrocefalus uz porast opsega glave (hiperten-

zivni hidrocefalus) (slika 7). Izrazito proširenje lateralnih komora, odsustvo moždanog parenhima, uz stvaranje membrana i septa daje karakterističnu ultrazvučnu sliku koju smo mi nazvali »paukova mreža« ili »pčelinje saće«.

Uredan neuromentalni razvoj ima troje djece koja su imala blažu kliničku simptomatologiju, umjerenu pleocitozu, hipoglikorahiju i proteino-rahiju. Dvoje djece je imalo u više navrata uredan ultrazvuk intrakranijalnih struktura, a jedno dijete (slika 10) minimalne promjene u smislu ventrikulitisa, bez ventrikulomegalije.

Zaključno, smatramo da je neurosonografija metoda izbora ukoliko postoji klinička sumnja na rane komplikacije novorođenačkog meningitisa. Rano i serijsko praćenje ultrazvukom intrakranijalnih struktura omogućava otkrivanje, kao i sprečavanje težih komplikacija u ovoj bolesti, koje su nažalost još uvijek dosta česte.

Sažetak

Otkrivanje ranih komplikacija u novorođenačkom bakterijskom meningitisu je vrlo teško samo na osnovu kliničke slike i laboratorijskih pretraga. Neurosonografija je metoda izbora u otkrivanju ovih komplikacija. Tijekom 1987. godine u pedijatrijskoj jedinici intenzivne terapije praćeno je sedam novorođenčadi s bakterijskim meningitisom. Najznačajnije sonografske promjene uočene su u troje bolesnika u kojih je kao uzročnik meningitisa utvrđen *Proteus mirabilis*: umjerena do jaka ventrikulomegalija, prašinasto zamućenje likvora te stvaranje septi i membrana u lateralnim komorama. Dvoje od ove djece je umrlo, a u preživjelog djeteta uočeno je hipertenzivni hidrocefalus i multicistične promjene. U jednog bolesnika (meningitis nepoznate etiologije) uočeno je u subependimalnom području fokalno pojačanje ehogenosti parenhima mozga s posljedičnom ventrikulomegalijom zbog atrofičnih promjena. U jednog bolesnika s *Enterobacter meningitis* uočeni su minimalni znakovi ventrikulitisa. Dvoje novorođenčadi imalo je uredan neurosonografski nalaz. Autori smatraju da je neurosonografija metoda izbora ukoliko postoji klinička sumnja na pojavu komplikacija u novorođenačkom meningitisu.

Literatura

1. Stutman HR, Marks ML. Bacterial meningitis in children and therapy. *Clin Pediatr* 1987; 26: 431—8.

2. Gazdik M, Peršić M, Zubović I. Sepsa i meningitis u dječjoj dobi. *Jug Pedijat* 1981; 24: 193—6.

3. Haslam RHA. Neurologic complications of neonatal meningitis. U: Sarnat HB ed. *Topics of neonatal neurology*. Orlando: Grune and Stratton, 1984: 159—74.

4. Overal JC. Neonatal bacterial meningitis. *J Pediatr* 1970; 76: 499—511.

5. Meade RH. Bacterial meningitis in the neonatal infants. *Med Clin N Amer* 1985; 69: 257—67.

6. Jurković J, Paučić-Kirinčić E, Križ M. Longitudinalno praćenje djece koja su preboljela meningitis u novorođenačkoj dobi. *Medicina* 1987; 23: 1—6.

7. Babcock DS, Han BK. Sonographic recognition of gyral infarction in meningitis. *Amer J Neuroradiol* 1985; 6: 119—22.

8. Stovring J, Snyder RD. Computed tomography in childhood bacterial meningitis. *J Pediatr* 1980; 96: 820—3.

9. Han BK, Babcock DS, McAdams L. Bacterial meningitis in infants: sonographic findings. *Radiology* 1985; 154: 645—50.

10. Lukinović N. Mogućnost ultrazvuka u otkrivanju ranog oštećenja mozga. U: Križ M, Mikloušić A, Gazdik M ed. *Zagreb: August Cesarec* 1988: 66—87.

11. Lukinović N. Evaluation of intracranial pathology in infants and children by real-time ultrasound. U: Kurjak A ed. *Diagnostic ultrasound in developing countries*. Zagreb: 1986: 541—54.

12. Rosenberg KH, Levine RS, Stltz KS, Smith DR. Real time ultrasound evaluation in infants with bacterial meningitis. *J Echographie Med Ultrason* 1985; 6: 177—82.

13. Schwalbe J, Hofman V. Sonographische Verlaufsbeobachtungen bei eitrigem Meningitis und Komplikationem im Säuglingsalter. *Mschr Kinderheilk* 1986; 134: 674—7.

14. Rožmanić V, Paučić-Kirinčić E, Gazdik M, Zubović I, Franulović J, Križ M. Laktati u cerebrospinalnom likvoru u zdrave djece i u djece s infekcijom središnjeg živčanog sustava. U: *Zbornik radova XIV stručno-znanstvenog sastanka pedijatar SR Hrvatske*. Pula, 1988: 96—7.

15. Vargazon N, Furman-Jakopčić M. Gnojni meningitis u prvoj godini života. *Jug Pedijat* 1976; 19: 1—2.

16. Overturf GD. Pyogenic bacterial infection of the CNS. *Neurol Clin* 1986; 4: 69—70.

17. Fawer CL. Infection. U: Levene MI, Williams JL, Fawer CL ed. *Ultrasound of the infants brain*. Stastics international medical publications, 1985: 110—7.

Adresa autora: Mr. sci. dr. Vojko Rožmanić, Klinika za dječje bolesti KBC Rijeka, Bratstva i jedinstva 61, 51000 Rijeka

**PREVENCIJA PLUĆNE TROMBOEMBOLIJE UGRADNJOM VENA
CAVA FILTRA — DVOGODIŠNJE ISKUSTVO**

**VENA CAVA FILTER IMPLANTATION FOR PREVENTION
OF PULMONARY EMBOLISM — TWO-YEAR EXPERIENCE**

Pervulov S, Kamenica S, Nikolić G, Draganić M, Stanojević M, Matunović A

Abstract — At the Institute of Radiology we have been performing implantation of vena caval filters since 1986. The indications for implantations were thromboembolic disease resistant to anticoagulation therapy, and contraindications for administration of this therapy. The implantation was carried out using transfemoral approach. We utilized Greenfield and Günther vena caval filters. After implantation of filters there were no registered complications and recurrent thromboembolic lung disease. We conclude that vena caval filters in defined indications are a safe method for prevention of fatal lung thromboembolic disease.

UDC: 616.24-005.6-084

Key words: pulmonary embolism-prevention and control, vena cava, filtration

Orig. sci. paper

Radiol Jugosl 1989; 23: 241—4

Uvod — Plućna tromboembolija (PTE) je u 90 % slučajeva izazvana migracijom tromba iz obolelih vena karlice i donjih ekstremiteta (1).

Dugogodišnji napori da se mehaničkim putem spreči migracija tromba i time PTE, rezultirali su, posle više modifikacija konstrukcijom vena cava filtra.

Tridesetih godina Homans opisuje ligaturu femoralne vene u prevenciji PTE. Četrdesetih, Oschner i DeBackey vrše ligaturu vene cave inferior. Sledi niz različitih hirurških intervencija u cilju prevencije PTE, sa nastojanjem da se očuva protok kroz venu cavu inferior. (Istorijski podatci citirani iz literature: 2, 3).

Teškoće operativnog zahvata u bolesnika sa redukcijom plućne vaskularne mreže, brzo formiranje kolateralnog krvotoka pri ligaturi vene cave inferior, okluzije, ako i česti recidivi PTE (2, 4), zahtevali su drugačiji pristup u prevenciji migracije tromba. Razvojem intrakavalnih proteza u vidu kišobrana, a zatim i filtra ranih sedamdesetih godina, Mobin-Udin (5), i Greenfield (6), učinili su veliki napredak u prevenciji PTE — očuvana je prohodnost vene cave, a sprečena migracija tromba u plućni krvotok. Pozitivna klinička iskustva, stalna tehnička usavršavanja i konstrukcije novih modela, Amplatz (7), Günther

(8), drugi, uveli su vena cava filter u upotrebu kao efikasno sredstvo u prevenciji PTE.

Nesumnjivo da je sistemska antikoagulantna terapija, a u poslednje vreme i trombolitička terapija (9, 10), metoda izbora u lečenju tromboembolijske bolesti. Okolnost da u oko 15 % od ukupnog broja od ovih bolesnika postoje kontraindikacije za primenu antikoagulantne, odnosno trombolitičke terapije (10, 11, 12, 13), i da oko 5 % bolesnika dobija recidiv PTE i pored adekvatne terapije, navela nas je da u cilju prevencije PTE u naših bolesnika, ugrađujemo vena cava filtre.

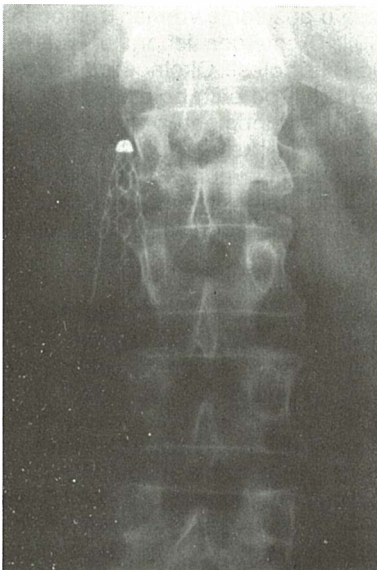
Materijali i metode — Od kraja 1986. godine ugrađeno je 14 vena cava filtra u Institutu za radiologiju Vojnomedicinske akademije. Korišćeni su Greenfield vena cava filteri (MEDI-TECH), i Günther basket vena cava filteri (COOK). Filtri su ugrađeni u sedam ženskih i sedam muških bolesnika prosečne starosti 62 godine. Svi bolesnici su imali tromboembolijsku bolest vena donjih ekstremiteta, a najveći broj i PTE.

Po formiranom protokolu dijagnostičkog postupka, svim bolesnicima je urađena kontrastna flebografija donjih ekstremiteta, radionukleidna flebografija, perifuziona scintigrafija pluća i Doppler sonografski pregled venskog sistema. Na



Slika 1 — Kavografija sa prikazom ušća renalnih vena.
Fig. 1 — Cavography of the vena cava inferior localizes level of the renal veins.

osnovu tako dobijenih podataka o morfologiji i distribuciji tromba, planiran je pristup veni cavi inferior i postavljena indikacija za ugradnju vena cava filtra. Osim jednog bolesnika kome je vršena hirurška femoralna venotomija za



Slika 2 — Greenfield vena cava filter ugrađen u infra-renalni segment vene cave inferior. Kontrolni snimak.
Fig. 2 — Infra-renal implantation of Greenfield vena cava filter. Follow-up radiography.

ugradnju filtra, svim ostalim bolesnicima filter je ugrađen desnim ili levim femoralnim pristupom. Pri ugradnji Greenfield-ovih filtera korišćen je Amplatz-ov sistem za nefrostomske dilatacije do 24 F (14, 15). Pri ugradnji Günther basket filtera korišćen je originalni sistem za uvođenje od 10 F (8, 16).

Svim bolesnicima je pri ugradnji vena cava filtra urađena kavografija radi verifikovanja eventualnih tromba, uočavanja eventualnih anomalija i određivanje nivoa ušća renalnih vena. Određivanje dimenzija filtra vršeno je merenjem prečnika vene cave inferior u infra-renalnom segmentu pri kavografiji. Svi filteri su ugrađeni u infra-renalni segment vene cave inferior.

Naše indikacije za ugradnju vena cava filtra prikazane su na tabeli 1.

Indikacije Indications	n	(%)
Recidivantne plućne tromboembolije pored adekvatne antikoagulantne terapije Recurrent thromboembolism despite anticoagulation therapy	7	(50%)
Kontraindikacije za primenu antikoagulantne terapije Contraindications to anticoagulation therapy	5	(35%)
Profilaktički Prophylaxis	2	(15%)

Tabela 1 — Naše indikacije za ugradnju vena cava filtra

Table 1 — Our indications for vena cava filter implantation

Praćenje bolesnika podrazumevalo je kontrolu položaja filtra (Rö grafija) dva dana po ugradnji, periodične kliničke kontrole, uključujući Rö skopiju, Doppler sonografski pregled i anketni list.

Rezultati — Pri ugradnji vena cava filtra u naših bolesnika nije bilo komplikacija. U jednog bolesnika formirao se tromb na mestu punkcije femoralne vene, sa kompromitovanjem venske cirkulacije i edemom ekstremiteta, koji se povukao po razvoju lokalne kolateralne mreže. Ovo je jedina komplikacija koju dovodimo u vezu sa intervencijom.

Periodičnim kontrolnim pregledima nisu registrovani klinički značajni recidivi PTE, niti znaci okluzije vene cave inferior.

Sve komplikacije evidentirane praćenjem naših bolesnika prikazane su na tabeli 2. Kaudalna dislokacija do 20 mm spada u grupu lakih komplikacija. U jednog našeg bolesnika iznosila je 15 mm i nije izazvala hemodinamske pore-

mećaje. Angulacija do 20° spada takođe u grupu lakih komplikacija i ne postoji mogućnost od perforacije zida vene cave (17). Unilateralni edem donjeg ekstremiteta, registrovan u dva naša bolesnika, posledica je egzacerbacije tromboembolijske bolesti ako osnovnog obolenja, a ne hemodinamskog poremećaja izazvanog ugradnjom vena cava filtra. Jedan bolesnik je egzistirao (diseminacija malignog obolenja). Vena cava filter ugrađen mu je profilaktički osam meseci ranije.

	n
Kaudalna dislokacija Dislocation caudalis	1
Angulacija do 20° Angulation to 20°	1
Tromboza na mestu punkcije vene Thrombosis on the puncture site	1
Unilateralni edem donjeg ekstremiteta Unilateral swelling of the lower extremity	2

Tabela 2 — Komplikacije po ugradnji vena cava filtra
Table 2 — Complications of vena cava filter implantation



Slika 3 — Günther basket vena cava filter u korektnom položaju.

Fig. 3 — Günther basket vena cava filter in correct position.

Diskusija — Pri razmatranju indikacija za ugradnju vena cava filtra nismo prihvatili široko indikaciono područje, koje osim obolenja venskog sistema obuhvata gotovo sva maligna obo-

lenja, preoperativna i postpartalna stanja, gojaznost, stanja hiperkoagulabilnosti i drugo. Podatci iz literature o nizu komplikacija: perforacija vene cave inferior sa migracijom filtra u retroperitoneum (18), teška retroperitonealna krvarenja, migracija filtra do desnog atrijuma, okluzije vene cave i niz opisanih komplikacija vezanih za tehniku punkcije i uvođenje filtra (17, 19, 20), naveli su nas da svaku pojedinačnu indikaciju dobro procenimo.

Naši bolesnici su imali ili recidivantne plućne tromboembolije, ili je uz verifikovanu tromboembolijsku bolest donjih ekstremiteta postojala neka od kontraindikacija za primenu antikoagulantne terapije. Samo u dva slučaja vena cava filter je ugrađen profilaktički: maligna bolest u bolesnika sa tromboflebitom donjih ekstremiteta u kojeg je planiran operativni zahvat, i predstojeća operativna korekcija oba zgloba kuka u bolesnice sa verifikovanim tromboflebitom desne noge.

Zaključak — Sprečavanje migracije tromba iz donjih ekstremiteta ugradnjom vena cava filtra predstavlja efikasan način prevencije plućne tromboembolije. Najčešće indikacije za ugradnju bile su recidivantne plućne tromboembolije i pored adekvatne antikoagulantne terapije, i postojanje kontraindikacija za primenu ove terapije. Uz korektan dijagnostički postupak, pravilan izbor bolesnika i dovoljno iskustvo izvođača broj komplikacija je veoma mali.

Sažetak

U cilju prevencije plućne tromboembolije, u Institutu za radiologiju Vojnomedicinske akademije, ugrađuju se vena cava filteri od kraja 1986. godine. Najčešće indikacije za ugradnju bile su plućne tromboembolije nastale i pored primene adekvatne antikoagulantne terapije, i slučajevi u kojih je postojala neka od kontraindikacija za primenu antikoagulantne terapije u lečenju tromboembolijske bolesti. Ugradnja je vršena perkutanom transfemoralnim pristupom. Korišćeni su Greenfield i Günther basket vena cava filteri odgovarajućeg prečnika. Pri ugradnji nije bilo komplikacija. Nisu uočeni klinički značajni recidivi plućne tromboembolije, niti znaci okluzije vene cave inferior. Autori opisuju način ugradnje filtra, postintervencijski tretman, kontrolu bolesnika i zaključuju da je, uz pravilno postavljene indikacije za ugradnju, vena cava filter efikasno sredstvo u prevenciji plućne tromboembolije.

Literatura

1. Benotti JR, Dalen JE. The Natural History of Pulmonary Embolism. *Clinics in Chest Medicine* 1984; 5: 3.
2. Goleman CG. Overview of Interruption of the Inferior Vena Cava. *Seminars in Interventional Radiology* 1986; 3: 175—87.
3. Stansel HC. Yale Vascular Seminar: Vena Cava Interruption. *Contemporary Surgery* 1982; 20: 43—68.

4. Stewart RJ, Greenfield JL. Transvenous Vena Caval Filtration and Pulmonary Embolectomy. *Surgical Clinics of North America* 1982; 62: 411—30.

5. Mobin-Udin K, Trinkle JK, Bryant LR. Present status of the inferior cav umbrella. *Surgery* 1971; 70: 914.

6. Greenfield JL, Zooco J, Wilk J, Schroeder TM, Elkins RC. Clinical Experience with the Kim-Ray Greenfield Vena cava Filter. *Annals of Surgery* 1977; 185: 692—8

7. Darcy DM, Hunter WD, Lund BG, Cardella FJ. Amplatz Retrievable Vena Caval Filter. *Seminars in Interventional Radiology* 1986; 3: 214—9.

8. Günther WR, Schild H. Basket Filter for Prevention of Pulmonary Embolism. *Seminars in Interventional Radiology* 1986; 3: 220—26.

9. Comerota JA. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Clinical Presentation and Pathophysiologic Consequences. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1988; 11: 9—14.

10. Sasahara AA. Fundamentals of Fibrinolytic Therapy. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1988; 11: 3—5.

11. Greenfield JL, Alexander LE. Current Status of Surgical Therapy for Deep Vein Thrombosis. *The American Journal of Surgery. Symposium on Deep Vein Thrombosis* 1985; 64—70.

12. Alexander JJ, Gewertz LB, Chien-Tai Lu, Zarins KC. New Criteria for Placement of a Prophylactic Vena Cava Filter. *Surgery, Gynecology-Obstetrics* 1986; 163: 405—9.

13. Bettman AM. Noninvasive and Venographic Diagnosis of Deep Vein Thrombosis. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1988; 11: 15—20.

14. Denny FD, Cronan JJ, Dorfman SG, Esplin C. Percutaneous Kimray-Greenfield Filter Placement by Femoral Vein Puncture. *AJR* 1985; 145: 827—9.

15. Tadavarthy SM, Castaneda-Zuniga RW, Cardella FJ, Castaneda F, Darcy M, Smith T, Amplatz K. Percutaneous Introduction of Kimray-Greenfield Filters. *Seminars in Interventional Radiology* 1986; 3: 196—204.

16. Günther WR, Schild H, Hollman JP, Vorwerk D. First Clinical Results with a New Caval Filter. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1987; 10: 104—8.

17. Gomez AG, Cutler SB, Wheeler B. Transvenous Interruption of the Inferior Vena Cava. *Surgery* 1983; 93: 612—19.

18. Darcy DM, Smith PT, Hunter WD, Castaneda-Zuniga W, Amplatz K. Misplacement of a Vena Cava Filter in the Retroperitoneum. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 1987; 10: 37—9.

19. Greenfield JL, Peyton R, Crute S, Barnes R. Greenfield Vena Caval Filters Experience. *Arch. Surg.* 1981; 116: 1451—6.

20. Cimochoowski EG, Evans HR, Zarins KC, Chien-Tai Lu, DeMeestr RT. Greenfield Filter versus Mobin-Udin umbrella. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 358—65.

Adresa autora: Pervulov Dr. Svetozar, Vojnomedicinska akademija Institut za Radiologiju, Crnotravska 17, 11000 Beograd



KOMPAS
JUGOSLAVIJA

Hertz



KOMPAS je ena beseda za popolni turistični servis!

- organizirane počitnice v domovini in v tujini
- turistična potovanja v domovini in tujini
- izleti, pikniki, ogledi znamenitosti z avtobusi, letali in hidrogliserji
- strokovna potovanja
- organizacija kongresov, seminarjev
- navtični turizem, lov, ribolov
- prodaja domačih in mednarodnih letalskih in železniških vozovnic
- posredovanje avtobusnih prevozov
- izposojevanje vozil Kompas Hertz rent-a-car
- zastopstvo Eurocard, Mastercard, JBC
- mejni turistični servis
- brezcarinske prodajalne
- hotelska in gostinska dejavnost: 22 hotelov, 3 moteli, 3 avtokampi, turistična naselja, 29 restavracij
- mreža predstavništev v tujini s sedežem firme KTI-Kompas Touristik International v Frankfurtu
- zastopnik Digital Equipment Corporation za Jugoslavijo

KOMPAS JUGOSLAVIJA, turistična in gostinska delovna organizacija, Pražakova 4, 61000 Ljubljana, tel. 061/327 771, teleks 31 209, telefaks 061/319888.

TRANSTHORACIC NEEDLE BIOPSY (TNB)

Jereb M

Abstract — With increasing use and experience, the transthoracic needle biopsy (TNB) has become a standard part of the diagnostic armamentarium in the work-up of a suspected intrathoracic malignancy. It is rather safe, cheap, efficient, accurate and speedy, its main drawbacks being dependence on an experienced cytologist and its inability to diagnose benign lesions reliably and thus to rule out cancer. This latter represents the main limitation of its usefulness. All lesions are accessible to TNB. The procedure is relatively simple to perform and easy to learn.

UDC: 616.2-006.6-076

Key words: thoracic neoplasms, biopsy needle-methods

Review paper

Radiol ugosl 1989; 23: 245—7

During the past two decades this technique has become a standard procedure in the diagnosis of pulmonary, hilar and mediastinal lesions (1). Developed in Sweden in the early sixties (2), it has been accepted in other countries rather reluctantly in the beginning, for two main reasons: a) uncertainty about possible spread of tumor cells along the needle track and b) the time it takes for a pathologist to learn and gain experience in aspiration cytology of pulmonary and mediastinal lesions, usually several years.

Once learned and accepted, however, the TNB has become an effective diagnostic tool with many advantages and only a few drawbacks.

The main advantages of TNB are:

— all intrathoracic lesions are accessible to the needle with almost no variation in the diagnostic accuracy and the rate of complications (3),

— it is a rather safe procedure, the complications are never serious and consist of pneumothorax, hemoptoe and pain, all of them self-limiting as a rule (4),

— its efficacy and accuracy are rather high, over 80% and 90% in cancerous lesions (5),

— the procedure is simple and, as opposed to the cytologic interpretation, easy to learn. It is therefore cheap in terms of time as well as money (6).

The main drawback of TNB is its low diagnostic accuracy in benign lesions. In other words, it is very difficult to prove that the lesion in question is not malignant. Such information, of course, would be decisive for the management of the patient. The probability of a lesion being malignant decreases, naturally, with each consecutive »negative« biopsy, provided that the sample is in fact representative. An arbitrary limit to the number of repeated TNB may be drawn but should probably be kept flexible, taking into account the clinical circumstances.

Since a cancer-suspect lesion ought to be treated as cancer and since a TNB as a rule cannot rule out cancer, it is therefore not to be used routinely in the diagnostic work-up of such patients as it would not, in most cases, alter the management of the patient. It is probably impossible to make a comprehensive list of indications for a procedure like TNB, which is only a part of extensive diagnostic work-up of a cancer-suspect lesion. There are, however, identifiable clinical situations in which TNB has proved its value. Here are a few examples:

— TNB may speed up the diagnostic process by establishing the diagnosis within an hour or so.

— Either the patient or the surgeon may need additional motivation to undergo resp. perform a thoracotomy for a cancer-suspect lesion.

— Operability may be assessed of a pulmonary lesion by performing TNB on an enlarged hilar or mediastinal lymphnode, or by performing it on a pulmonary lesion in the case of a malignant tumor elsewhere in the body.

— TNB may yield result when a biopsy through a bronchoscope has not been diagnostic, as may be the case in hilar, mediastinal or parenchymal extrabronchial (usually metastatic) lesions.

— When there is need for repeated biopsy specimens, e.g. following the effect of therapy, TNB is more practical than bronchoscopy.

— In an obviously inoperable patient, who will therefore not undergo bronchoscopy, there may still be need for cytological diagnosis for the purpose of chemo- or radiation therapy.

There are very few contraindications to TNB. A patient who will not tolerate pneumonectomy because of low pulmonary function is also at risk if a pneumothorax develops following TNB. Coagulopathy should be known in advance and hilar lesions should be approached very, very carefully in patients with pulmonary arterial hypertension.

The technique of TNB has undergone few changes since its beginnings. It is performed either under fluoroscopy or under CT-guidance. If under fluoroscopy, the x-ray machine used should have an arch arrangement or it should at least make bi-plane fluoroscopy possible. That is necessary in order to visualize the tip of the needle when performing the biopsy in a co-axial way. It should be possible, as it is on CT, to document the position of the needle tip within the lesion, thus adding weight to a »negative« reading of the specimen.

There are several types of biopsy needles, the original one developed by Nordenstroem (7), consisting of a hollow needle 1 mm outer diameter, with a bevelled tip and a fitting mandrene, attachable to an ordinary disposable plastic syringe and 12—16 cm long.

The best approach, usually through either the anterior or the posterior chest wall, is decided upon on the basis of radiograms, the skin is marked, cleaned and punctured for local anesthesia to the pleura. The biopsy needle is inserted co-axially with the central beam and only moved in that direction in order to facilitate the »aiming« as well as minimize the trauma. The

lesion usually moves a bit when the tip of the needle enters it, but the position of the tip ought to be checked on fluoroscopy from a different angle. With the tip in satisfactory position the mandrene is withdrawn, a syringe attached and aspiration performed while gently moving the needle in order to dislodge some material from the lesion. The needle is then withdrawn and its contents expressed on slides for cytological examination. It is practical to have the cytologist nearby so that the biopsy can be repeated, in case the aspirate is not satisfactory, with the patient staying on the table. Most procedures can be done on an out-patient basis with proper explanation about possible pneumothorax or hemoptysis.

The complications consist mostly of pneumothorax or minor bleeding. Most authors report the frequency of pneumothorax after TNB in the range of 15—30% (8), the most important contributing factor being pre-existent chronic obstructive lung disease (COPD). In most cases of post-TNB pneumothorax this may be left untreated and will regress spontaneously; it will require a chest tube if it is symptomatic, which again, happens more often in patients with COPD.

Post-TNB hemoptysis is self-limiting as a rule.

Only 2 cases of air embolism as a complication of TNB have been reported (9, 10), one of them fatal. Also, 2 cases have been reported of malignant seeding of the needle track: in one (11) the tumor had already invaded the chest wall before the biopsy, in the other (12), the seeding was discovered within the surgical specimen at the time of surgery 16 days after TNB.

The sensitivity of TNB for peripheral lung cancer exceeds 90% in most series (13), it is essentially the same for more centrally located pulmonary cancer as well as for hilar and mediastinal cancer (13). Curiously enough, it is slightly less when TNB is performed with the help of computerized tomography in which case the complication rate also tends to increase (14). The longer time necessary for the procedure with CT and a possible selection toward more difficult cases may offer an explanation. The cost of TNB in an average hospital in the USA is about one third of that of a fiberoptic bronchoscopy, data for Slovenia are not available (15). The time consumed for an uncomplicated TNB is about 10—12 minutes, the presence of only an assistant nurse and, if feasible, a cytologist, in addition to the performing physician, is necessary.

The main advantage of TNB, when used judiciously, is speeding up the work-up of the patient. In a classic study (16) where the mean »doctors delay« was 2.6 months, the time-lapse bet-

ween TNB and definitive treatment was 3.6 days. Assuming the use of TNB earlier in the diagnostic process, there is a remarkable potential for gain of time, a crucial factor in cancer treatment.

Povzetek

TRANSTORAKALNA ITELNA BIOPSIJA

Z naraščajočo uporabo in izkušnjami je transtorakalna igelna biopsija postala standardni del diagnostičnega postopka pri intratorakalnih lezijah, sumljivih za malignom. Metoda je dokaj varna, cenena, učinkovita, natančna in hitra; njeni glavni pomanjkljivosti sta odvisnost od izkušenega citologa in omejena možnost diagnoze benignih lezij, torej izključitve malignoma. Ta okolnost predstavlja tudi poglavitno omejitev njene uporabnosti. Vse lezije so dostopne igelni biopsiji. Postopek je relativno preprost in se ga je lahko naučiti.

References

1. Sinner WN. Pulmonary lesion diagnosed by needle biopsy. *Cancer* 1979; 43: 1533—40.
2. Jereb M, Sinner W. The use of some special radiologic procedures in chest disease. *Radiol Clin North Am* 1973; 11: 109—23.
3. Jereb M. The usefulness of needle biopsy in chest lesions of different sizes and locations. *Radiology* 1980; 134: 13—15.
4. Sinner WN. Complications of percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy. *Acta Radiol (Diagn)* 1976; 17: 813—28.
5. Westcott JL. Direct percutaneous needle aspiration of localized pulmonary lesions: results in 422 patients. *Radiology* 1980; 137: 31—5.
6. Sinner WN. Transthoracic needle biopsy of small peripheral malignant lung lesions. *Invest Radiol* 1973; 8: 305—14.
7. Dahlgren S, Nordenström B. Transthoracic needle biopsy. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1966; 1—32.
8. Berquist TH, Bailey PB, Cortese DA, Miller WE. Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 475—81.
9. Tolly TL, Feldmeier JE, Czarnecki D. Air embolism complicating percutaneous lung biopsy. *AJR* 1988; 150: 555—6.
10. Westcott JL. Air embolism complicating percutaneous needle biopsy of the lung. *Chest* 1973; 63: 108—10.
11. Sinner WH, Zajicek J. Implantation metastasis after percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy. *Acta Radiol (Diagn)* 1976; 17: 473—80.
12. Muller NL, Bergin CJ, Miller RR, Ostrow DN. Seeding of malignant cells into the needle tract after lung and pleural biopsy. *J Can Assoc Radiol* 1986; 37: 192—4.
13. Jereb M, Us-Krašovec M. Transthoracic needle biopsy of mediastinal and hilar lesions. *Cancer* 1971; 40: 1354—7.
14. VanSonnenberg E, Casola G, Ho M, et al. Difficult thoracic lesions: CT-guided biopsy, experience in 150 cases. *Radiology* 1988; 167: 457—61.
15. Westcott JL. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1988; 169: 593—601.
16. Jereb M, Us-Krašovec M. Thin needle biopsy of chest lesions: Time-saving potential. *Chest* 1980; 78: 288—90.

Author's address: Dr. Marjan Jereb, Univerzitetni inštitut za plučne bolezni in tuberkulozo, 64204 Golnik

○ knjigotisk ○ ofset ○ knjigoveznica

kočevski tisk
kočevje

danes najboljši kinolonski preparat

Cenin[®] - Ciprobay[®]

širokospektralni kemoterapevtik

- **hitro baktericidno delovanje na gram negativne in gram pozitivne mikroorganizme kakor tudi na problemske klice**
- **hiter terapevtski uspeh zaradi visoke učinkovitosti**
- **dobra prenosljivost**
- **največ dvakratna dnevna uporaba, kar pomeni veliko olajšanje v klinični in splošni praksi**
- **prednost zaradi oralnega zdravljenja**

Kontraindikacije: preobčutljivost za ciprofloksacin;
otroci in mladi v dobi rasti; nosečnost, dojenje;
previdnost pri starejših bolnikih in poškodbah osrednjega živčevja.



Bayer-Pharma Jugoslavija
Ljubljana

USPOREDBA PETOGODIŠNJIH REZULTATA U BOLESNIKA S PREOPERATIVNO EMBOLIZIRANIM I NEEMBOLIZIRANIM TUMOROM BUBREGA

THE COMPARISON OF FIVE-YEAR RESULTS IN PATIENTS WITH PREOPERATIVELY EMBOLIZED AND NON-EMBOLIZED KIDNEYS

Mašković J, Boschi V. Cambj Lj

Abstract — The authors discuss the results of a five-year study of surviving patients with preoperatively embolized and non-embolized malignant tumors of the kidneys. In each group there were 45 patients. The location of the tumors and their distribution by sex and age of the patients were almost equal. In the first and second stage there was no significant difference in the survival rate of the patients. However, in the third stage there was a statistical difference in the higher five-year survival rate in the patients with embolization. Because of the small number of patients in the fourth stage from both groups no analysis was made.

UDC: 616.61-006-6-089.8

Key words: kidney neoplasms, embolization therapeutic, prognosis

Orig. sci. paper

Radiol Jugosl 1989; 23: 249—53

Uvod — Lailli i suradnici (1) 1969. godine uvode embolizaciju renalnih arterija u terapiju malignih tumora bubrega. Osnovni cilj ove terapije jest redukcija volumena tumora, olakšavanje kirurškog zahvata, a u neoperabilnih bolesnika predstavlja palijativnu terapiju. Wallace i suradnici (2) 1981. godine postavlja teoriju stimulacije imunobiološkog sistema što se javlja nakon embolizacije renalne arterije i odložene nefrektomije. Stimulacija imunološkog sistema u bolesnika s malignim tumorom bubrega pokušana je i ranije upotrebom imune ribonukleinske kiseline (3), transfer faktora (4) i bacila Calmette-Guerin (5).

Spreoperacijskom embolizacijom renalnih arterija u bolesnika s malignim tumorom bubrega započeli smo 1981. godine (6). Upotrebljavali smo standardnu tehniku embolizacije, u nas već ranije opisane od Šimunića (7), Radojkovića (8) i Obreza (9). Kao embolizacijski materijal upotrebljavali smo marbagelan, Gianturcove spirale i ivalon.

Materijal i metoda — U ovom članku analizirani su rezultati petogodišnjeg preživljavanja u 45 bolesnika kod kojih je nefrektomija uslijedila između drugog i dvadesetosmog postembolizacijskog dana. U 37 bolesnika, ili u 82,2 % sluča-

jeva, nefrektomija je uslijedila između trećeg i šestog postembolizacijskog dana. Rezultati su uspoređivani s rezultatima petogodišnjeg preživljavanja u 45 neemboliziranih bolesnika s malignim tumorom bubrega. Preoperacijska terapija jest jednaka u obje skupine bolesnika.

U skupini emboliziranih bolesnika prosječna je starost $56,0 \pm 8,8$ godina, a u skupini neemboliziranih bolesnika $59,6 \pm 9,9$ godina (tabela 1). U obje skupine bolesnika muškarci su nešto više zastupljeni, dok su žene u prosjeku nešto starije.

U tabelama 2 i 3 prikazana je lokalizacija tumora bubrega u emboliziranih i neemboliziranih bolesnika. Distribucija tumora približno je jednaka. Lokalizacija tumora u području polova bubrega, kao i difuzna zahvaćenost bubrega podjednako je zastupljena u obje skupine bolesnika, dok je lokalizacija tumora u izoliranom srednjem dijelu bubrega znatno rjeđa.

Stupanj bolesti odredivan je prema Petkovićevoj podjeli (10). Proširenost bolesti odredivana je retrogradno pomoću kliničke slike, angiografskog i operacijskog nalaza. U tabeli 4 prikazana je učestalost tumora prema stupnju bolesti. U obje skupine bolesnika najčešće je zastupljen treći stupanj bolesti, dok smo u našem uzorku imali samo jednog emboliziranog i dva neembolizirana bolesnika sa četvrtim stupnjem bolesti.

	Broj No	Dob bolesnika Age	Prosječna starost Average Age
Neembolizirani Non-embolized	45	33—84	59,6 ± 9,9
Žene Female	20	37—84	61,5 ± 10,9
Muškarci Male	25	33—78	58,4 ± 8,7
Embolizirani Embolized	45	35—79	56,0 ± 8,8
Žene Female	18	35—79	58,5 ± 9,1
Muškarci Male	27	35—77	55,3 ± 10,4

Tabela 1 — Dob i spol emboliziranih i neemboliziranih bolesnika
Table — Sex and age of embolized and non-embolized patients

Zahvaćeni dio bubrega Affected part of the kidney	Broj No	%	Zahvaćeni dio bubrega Affected part of the kidney	Broj No	%
Gornji pol Upper pole	14	31,3	Gornji pol Upper pole	15	33,4
Donji pol Lower pole	12	26,6	Donji pol Lower pole	14	31,1
Srednji dio Middle part	5	12,2	Srednji dio Middle part	4	8,8
Više od pola ili difuzno zahvaćeni bubreg More than a half or whole affected kidney	14	31,1	Više od pola ili difuzno zahvaćeni bubreg More than a half or whole affected kidney	12	26,7
Ukupno Total	45	100	Ukupno Total	45	100

Tabela 2 — Lokalizacija tumora bubrega u emboliziranih bolesnika

Table 2 — Location of tumors of the kidneys in embolized patients

Tabela 3 — Lokalizacija tumora bubrega u neemboliziranih bolesnika

Table 3 — Location of tumors of the kidneys in non-embolized patients

Stupanj Stage	Zahvaćenost tumorom Extent of involvement	Embolizirani Embolized		Neembolizirani Non-embolized	
		N ^e	%	N ^e	%
I	Tumor ograničen u bubregu Tumor confined to the kidney	5	11,2	4	8,8
II	Tumor infiltrira perirenalno masno tkivo, ali ne prodire kroz Gerotovu kapsulu Tumor involving perirenal fat but confined to Gerota's fascia	8	17,8	7	15,7
III A	Tumor prodire u renalnu ili donju šuplju venu Tumor invading the renal vein or inferior vena cava	21	46,6	22	48,9
III B	Zahvaćeni okolni limfni čvorovi Regional lymph node involvement	10	22,2	10	22,2
IV	Udaljene metastaze Distant metastases	1	2,2	2	4,4
Ukupno Total		45	100	45	100

Tabela 4 — Stupanj bolesti — podjela po Petkoviću

Table 4 — Stage of disease — Classification according to Petković

Rezultati — U tabeli 5 i 6 i slici 1 prikazani su rezultati petogodišnjeg preživljavanja u emboliziranih i neemboliziranih bolesnika s malignim tumorom bubrega. Pri prvom stupnju bolesti petogodišnje preživljavanje postignuto je u četiri (80%) embolizirana i tri (75%) neembolizirana bolesnika. U svakoj skupini bolesnika umro je po jedan bolesnik. Petogodišnje preživljavanje u drugom stupnju bolesti postignuto je u četiri (50%) emboliziranih i tri (42,4%) neemboliziranih bolesnika. Četiri bolesnika umrlo je u svakoj skupini. Pri trećem stupnju bolesti petogodišnje preživljavanje postignuto je u 11 (35,9%) emboliziranih i osam (25%) neemboliziranih bolesnika. U ovom stupnju bolesti petogodišnje preživljavanje nije postignuto u 20 emboliziranih i u 24 neembolizirana bolesnika. Ni jedan bolesnik sa četvrtim stupnjem bolesti nije doživio petogodišnje preživljenje. Jedini embolizirani bolesnik s tim stupnjem bolesti umro je od po-

sljedica osnovne bolesti pet mjeseci nakon nefrektomije, a najduže preživljavanje u neemboliziranih bolesnika ovog stupnja bolesti jest 17 mjeseci.

Diskusija — Premda pojedini autori (11, 12) negiraju prednost embolizacije renalnih arterija kod malignih tumora bubrega, njezina prednost u preoperacijskom smanjenju volumena tumora, smanjenju intraoperacijskog krvarenja, smanjenju boli i skraćenju vremena operacije jesu evidentne, te su podrobno opisane u svetskoj (131, 14) i domaćoj (6, 7, 9, 15) literaturi. Swanson (16) i Radojković (15) opisuju nestanak ili stagniranje plućnih metastaza u bolesnika sa četvrtim stupnjem bolesti kod kojih je izvršena embolizacija renalnih arterija i odložena nefrektomija. Ovo tumače autoimunim reakcijama. Mebust (17) navodi da nakon embolizacije nije primjetio regresiju metastaza u svojih bolesnika. Stabili-

Stadij	PO	1. godina 1 st year		2. godina 2 nd year		3. godina 3 rd year		4. godina 4 th year		5. godina 5 th year	
		N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%
I	5	5	100	4	80	4	80	4	80	4	80
II	8	7	87,5	5	62,5	4	50	4	50	4	50
III	31	25	80,5	19	61,3	15	48,4	12	38,7	11	35,5
IV	1	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ukupno Total	45	37	82,3	29	64,4	23	51,5	20	44,4	19	42,3

PO — Prije operacijskog zahvata
PO — Pre-operative

Tabela 5 — Petogodišnje preživljavanje bolesnika s malignim tumorom bubrega kod preoperacijski emboliziranih renalnih arterija

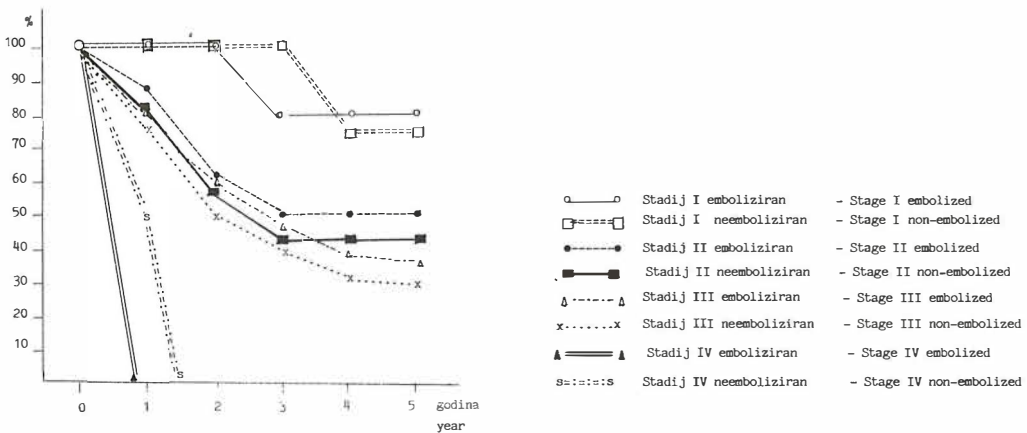
Table 5 — Five-year survival rate of patients with malignant tumors of the kidneys with preoperatively embolized renal artery

Stadij Stage	PO	1. godina 1 st year		2. godina 2 nd year		3. godina 3 rd year		4. godina 4 th year		5. godina 5 th year	
		N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%	N ^o	%
I	4	4	100	4	100	4	100	3	75	3	75
II	7	6	85,7	4	57,1	3	42,4	3	42,4	3	42,4
III	32	24	75	16	50	13	40,6	10	31,2	8	25
IV	2	1	50	0	—	—	—	—	—	—	—
Ukupno Total	45	35	77,7	24	53,3	20	44,4	16	35,5	14	31,1

PO — Prije operacijskog zahvata
PO — Pre-operative

Tabela 6 — Petogodišnje preživljavanje bolesnika s malignim tumorom bubrega kod preoperacijski neemboliziranih renalnih arterija

Table 6 — Five-year survival rate of patients with malignant tumors of the kidneys with preoperatively non-embolized renal artery



Slika 1 — Petogodišnje preživljavanje bolesnika s malignim tumorom bregga kod preoperacijski emboliziranih i neemboliziranih renalnih arterija

Fig. 1 — Five-year survival of patients with malignant tumors of the kidneys with preoperatively embolized and non-embolized renal artery

zaciju metastaza i produženje života primjetio je samo u bolesnika u kojih je provedena terapija imunom ribonukleinskom kiselinom. Mebust smatra da ovakova terapija može koristiti bolesnicima s velikim primarnim tumorom bregga u kojih nema klinički evidentnih metastaza.

U našem uzorku preživljavanje u prvom stupnju bolesti kontrolne i glavne skupine bolesnika (tabela 5 i 6, slika 1) bilo je približno jednako. Petogodišnje preživljavanje postignuto je u četiri (80%) emboliziranih i tri (75%) neemboliziranih bolesnika. Naglašavamo, da je iz svake skupine bolesnika umro po jedan bolesnik, međutim, oni nisu umrli od posljedica osnovne bolesti, tako da je postotak preživljavanja u ovom stupnju bolesti i veći. To potvrđuje ranija zapažanja, da rano otkriveni maligni tumor bregga uz pravovremenu nefrektomiju, s ili bez embolizacije renalne arterije, ima 100% petogodišnje preživljavanje.

U drugom stupnju bolesti petogodišnje preživljavanje postignuto je u četiri (50%) emboliziranih i tri (42,4%) neemboliziranih bolesnika. Statističkom analizom vidi se da χ^2 -test, pri dva stupnja slobode iznosi 2,75, pri tome je $p > 0,05$, što ukazuje da ne postoji statistički signifikantna razlika u petogodišnjem preživljavanju između ispitivanih skupina bolesnika. Svi bolesnici iz obje skupine umrli su od posljedica osnovne bolesti, a smrt je uslijedila tijekom prve dvije godine. U svih bolesnika udaljene metastaze primjećene su na kontrolnim pregledima tijekom prve godine.

Pri trećem stupnju bolesti petogodišnje preživljavanje postignuto je u 11 (35,9%) emboliziranih i osam (15%) neemboliziranih bolesnika. Pri tri stupnja slobode χ^2 -test iznosi 11,43, tako da je

$p < 0,05$, što ukazuje na statistički signifikantno veće petogodišnje preživljavanje emboliziranih bolesnika. I u ovom stupnju bolesti u obje skupine bolesnika smrtnost je najveća tijekom prve dvije godine (12 (76,7%) emboliziranih i 16 (71,9%) neemboliziranih bolesnika). Jedan bolesnik s emboliziranom renalnom arterijom poginuo je u prometnoj nesreći, međutim, na ranijim kontrolnim pregledima već je imao plućne metastaze. Svi ostali bolesnici iz obje skupine umrli su od posljedica osnovne bolesti. U jednog bolesnika s petogodišnjim preživljavanjem i preoperacijskom embolizacijom renalne arterije u četvrtoj postoperacijskoj godini otkrivene su udaljene metastaze koje su sporo napredovale, i nisu se bitno uvećavale tijekom pete postoperacijske godine. Iste promjene vidljive su i u tri bolesnika s neemboliziranim renalnim arterijama. Podjelom trećeg stupnja bolesti na podskupine A i B vidimo da je 21 (67,7%) emboliziranih i 22 (71,9%) neemboliziranih bolesnika imalo prodor tumora u renalnu i donju šuplju venu, dok su u 10 (42,3%) embolizirana i 10 (28,1%) neembolizirana bolesnika bile prisutne metastaze u okolnim limfnim čvorovima, koje su odstranjene tijekom operacijskog zahvata. Od 11 emboliziranih bolesnika s petogodišnjim preživljavanjem sedam (63,5%) bolesnika jesu u trećem B stupnju, a od osam neemboliziranih bolesnika s petogodišnjim preživljavanjem pet (62,3%) bolesnika je trećeg B stupnja, što ukazuje da je na našem uzorku u obje skupine bolesnika smrtnost veća u bolesnika trećeg A stupnja.

U četvrtom stupnju bolesti ni u jednoj skupini nije postignuto petogodišnje preživljavanje. U tom stupnju bolesti imali smo najmanje boles-

nika. U skupini emboliziranih bolesnika bio je samo jedan bolesnik, koji je umro pet mjeseci nakon nefrektomije, a u skupini neemboliziranih dva bolesnika — jedan je umro šest mjeseci, a drugi 17 mjeseci poslije nefrektomije. Ovako mali broj bolesnika u ovom stupnju bolesti možemo tumačiti dobrom kliničkom obradom i ranom dijagnozom bolesti postignutom uvođenjem novih medicinskih tehnologija, na primjer, selektivna renalna angiografija, UZ i CT.

Analizom ukupnog broja emboliziranih i neemboliziranih bolesnika, bez obzira na stupanj bolesti, vidimo da je petogodišnje preživljavanje postignuto u 19 (42,3%) emboliziranih i 14 (31,3%) neemboliziranih bolesnika. Pri četiri stupnja slobode X^2 -test iznosi 16,85, pri tome je $p > 0,05$, a to ukazuje na statistički signifikantno veće petogodišnje preživljavanje u emboliziranih bolesnika. Budući da ne postoji statistički značajna razlika u petogodišnjem preživljavanju emboliziranih i neemboliziranih bolesnika prvog i drugog stupnja bolesti, postignuti ukupno bolji uspjeh petogodišnjeg preživljavanja emboliziranih bolesnika zasniva se na statistički signifikantno boljem uspjehu petogodišnjeg preživljavanja emboliziranih bolesnika trećeg stupnja bolesti.

Zaključak — Uspoređivali smo petogodišnje preživljavanje u emboliziranih i neemboliziranih bolesnika s malignim tumorom bubrega. U obje skupine bolesnika distribucija tumora prema dobi, spolu, lokalizaciji i veličini približno je podjednaka. Na našem uzorku petogodišnje preživljavanje emboliziranih i neemboliziranih bolesnika u prvom stupnju bolesti jest jednako. U drugom stupnju bolesti petogodišnje preživljavanje ne pokazuje statistički signifikantne razlike, dok pri trećem stupnju bolesti postoji statistički signifikantno veće petogodišnje preživljavanje u skupini emboliziranih bolesnika. Smatramo da preoperativna embolizacija u ovom stupnju bolesti ima utjecaja na dužinu preživljavanja bolesnika sa malignim tumorom bubrega. Mali je broj bolesnika četvrtog stupnja bolesti u našem uzorku, da bi na osnovu njega donosili zaključke o uspješnosti preoperativne embolizacije. Međutim, po podacima iz literature, smatramo da je transkateterska embolizacija renalnih arterija kod malignog tumora bubrega u četvrtom stupnju bolesti od velike koristi za petogodišnje preživljavanje.

Sažetak

Autori prikazuju rezultate petogodišnjeg preživljavanja u bolesnika s preoperativno emboliziranim i neemboliziranim malignim tumorom bubrega. U svakoj skupini bilo je po 45 bolesnika. Lokalizacija tumora, kao i distribucija po spolu i dobi bila je približno jed-

naka. U prvom i drugom stupnju bolesti ne postoji statistički signifikantna razlika, dok je u trećem stupnju bolesti vidljivo statistički signifikantno veće petogodišnje preživljavanje emboliziranih bolesnika. Četvrti stupanj bolesti, uslijed malog broja bolesnika iz obje skupine, nije analiziran.

Literatura

1. Lalli AF, Peterson N, Bookstein JJ. Roentgen-guided infarctions of kidneys and lungs. A potential therapeutic technique. *Radiology* 1967; 93: 434—9.
2. Wallace S, Chuang VP, Swanson D, Bracken B, Hersh EM, Ayala A, Johnson D. Embolization of renal carcinoma. *Radiology* 1981; 138: 563—8.
3. DeKernion JB, Ramming KP. The therapy of renal adenocarcinoma with immune RNA. *Invest Urol* 1980; 17: 378—82.
4. Montie JE, Bukowski RM, Deodher SH, Hewlitt JS, Stewart BH, Straffon RA. Immunotherapy of disseminated renal cell carcinoma with transfer factor. *J Urol* 1977; 117: 553—7.
5. Morales A, Edinger D. Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of adenocarcinoma of the kidney. *J Urol* 1967; 115: 337—42.
6. Mašković J, Rošin A, Babić S, Cambj Lj, Gotovac J, Stanić I. Perkutana transkateterska embolizacija renalne arterije kod tumora bubrega. *Radiol Jugosl* 1983; 553—60.
7. Šimunić S, Čavka Lj, Bradarić I, Gürtl R, Klankar M. Perkutana transkateterska preoperativna embolizacija malignoma bubrega. *Lij Vjesn* 1982; 479—84.
8. Radojković S. Transkateterska embolizacija u urologiji. U Šimunić S ed. Okrugli stol o intervencijskoj radiologiji. Zagreb: Klinički bolnički centar u Zagrebu 1981: 56—62.
9. Obrez I. Intervencijska (terapijska) radiologija. U Šimunić S ed. Okrugli stol iz intervencijske radiologije. Zagreb: Klinički bolnički centar u Zagrebu, 1981: 17.
10. Petković SD. An anatomical classification of renal tumor in the adult as a basis for prognosis. *J Urol* 1959; 81: 618—23.
11. Bakke A, Goethling J, Hiseater PA. Renal malignancies: Outcome of patients in stage 4 with or without embolization. *Urology* 1985; 26: 541—3.
12. Novak R, Anzulović Z. Karzinom bubrežnog parenhima odraslih — Neki aspekti terapije. *Med Vjesn* 1986; 18: 133—8.
13. Almgard LE, Fernstrom I, Haverling M. Treatment of renal adenocarcinoma by embolic occlusion of renal circulation. *Brit J Urol* 1973; 45: 474—9.
14. Swanson DA, Wallace S, Johnson DE. The role of the embolization and nephrectomy in the treatment of metastatic renal carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980; 7: 719—30.
15. Radojković S, Pervulov S, Kamenica S, Nikolić G, Draganić M. Transkateterska emboloterapija — trenutni položaj, trendovi i sopstvena iskustva. U Mašković J, Boschi S, Stanić I ed. Intervencijska radiologija. Split: ZLH, 1986: 229—61.
16. Swanson DA, Johnson DE, von Eschenbach AC, Chuang VP, Wallace S. Angioinfarction plus nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma — An update. *J Urol* 1983; 130: 449—52.
17. Mebust WK, Weigel JW, Lee KR, Cox GG, Jewell WR, Krishnan EC. Renal cell carcinoma — Angioinfarction. *J Urol* 1984; 131: 231—5.

Adresa autora: Prim. dr sci dr Josip Mašković, KBC »Firule« Split, Zavod za radiologiju, Spinčićeva 1, 58000 Split

Novo antiulkusno zdravilo iz skupine blokatorjev H₂-receptorjev

ULFAMID[®] (famotidin)

tablete 40 mg
tablete 20 mg

- visoko učinkovit samo z eno tableto po 40 mg dnevno pred spanjem v akutni fazi bolezni
- preprečuje recidiv samo z eno tableto po 20 mg dnevno pred spanjem
- doslej niso ugotovili medsebojnega delovanja z nekaterimi zdravili (propranololom, diazepamom, varfarinom ...)

Zdravilo, ki so ga bolniki zelo dobro sprejeli, ker je pokazalo:

- učinkovitost v zdravljenju
- hitro odpravo bolečine
- dobro prenašanje
- preprosto doziranje

Indikacije

Duodenalni ulkus, želodčni ulkus, Zollinger-Ellisonov sindrom, refluksni ezofagitis in druga stanja, pri katerih je hiperacidnost huda motnja za bolnika.

Doziranje

Duodenalni in želodčni ulkus:

1 tableta po 40 mg dnevno pred spanjem, največ 8 tednov; zdravljenje prekinemo takoj, ko endoskopsko dokažemo, da se je ulkus zacelil.

Preprečevanje recidiva duodenalnega ulkusa:

1 tableta po 20 mg dnevno pred spanjem.

Zollinger-Ellisonov sindrom:

Začetna doza je 1 tableta po 20 mg vsakih 6 ur; doziranje prilagajamo resnosti klinične slike in količini hipersekrecije kisline.

Kadar je klirens kreatinina manjši od 30 ml/min ali so vrednosti serumskega kreatinina večje od 3 mg/100 ml, je treba dnevno dozo famotidina znižati na 20 mg.

Kontraindikacije

Preobčutljivost za famotidin.

Oprema

10 tablet po 40 in 20 mg

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



Krka, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto

NON-HODGKIN LYMPHOMA — A REVIEW OF 590 PATIENTS

Jereb B,* Košmelj K,** Petrič G*

Abstract — Five hundred ninety adult patients, 324 males and 266 females with non-Hodgkin lymphoma (NHL) who had their first treatment at the Oncological Institute in Ljubljana were analysed retrospectively; 189 patients were treated between 1968—1974, 190 between 1975—1979 and 217 between 1980—1983. All were followed 3—18 years. The statistical methods used were the Kaplan-Meier survival curves and Cox' models.

The survival improved significantly during the time under analysis. A patient diagnosed in 1983 had 2.6 (1.4—4.7) times better chance to survive the NHL than a patient with NHL diagnosed in 1968. Factor levels associated with significantly better survival were: female sex, age 36—65, stage I, extranodal primary site, radiation therapy in doses more than 20 Gy and surgery. »COP« or »CHOP« combination chemotherapy improved the survival only in patients in lower stages of the disease.

UDC: 616-006.442

Key words: Lymphoma non-Hodgkin's

Orig. sci. paper

Radiol lugosl 1989; 23: 255—65

At the 50-th anniversary of the Institute of Oncology, Ljubljana dedicated to dr. Tatjana Šumi-Križnik, originator of the »Lymphoma section« and its leader for almost 2-decades.

Introduction — The term non-Hodgkin lymphoma (NHL) includes great variation of the morphology as well as biology of the disease. Age, stage and histology have long been recognized as factors important for the prognosis of the NHL (11, 25, 33, 38, 40). Different staging systems and several histological classifications have been proposed for the prediction of the outcome of the disease (11, 12). With the development of chemotherapy and with availability of many new agents the possibility of more tailored treatment has increased. Choosing aggressive treatment for the group of patients with highly malignant disseminated tumors appears to be easier than choosing the treatment for less malignant localized tumors or for tumors of the intermediate group (24, 34). With multidrug chemotherapy the cure rates of patients with disseminated NHL of highly malignant diffuse histiocytic type have markedly improved (2, 16, 17, 19, 28, 30) while the cure rates of patients with disseminated NHL of low malignant histological types have not (7, 15, 24). Further, the problem of relia-

bility and reproducibility of the histological classification remains, as well as the problem of tumor transformation from a more benign to a malignant histological type of tumor (1, 2, 12).

The progress made in the management of NHL during the last decade is mainly in better understanding of the disease, in the improvement of the diagnostic possibilities and in a wider choice of chemotherapeutic agents (10, 11, 18, 20, 21, 23, 42, 43).

The aim of this study was to establish the possible improvement of the survival and of the disease-free survival of patients treated at the Oncological Institute in Ljubljana, Slovenia, during a period of time when diagnostic procedures and treatment have undergone changes. We have also tried to find out what changes could have contributed most to the possible improvement of results.

Material — Between 1968 and 1983, 804 adult patients (more than 15 years old) with NHL were registered at the Cancer Registry of Slovenia;

The work was financed by the Research Council of Slovenia, Ljubljana (C3-0563-302-86) and supported by the Institute of Oncology, Ljubljana.

Received: February 14, 1989 — Accepted: February 21, 1989.

755 were admitted for their first treatment and 49 patients for recurrence. The medical documentation was lacking or deficient in 61 cases and 16 patients refused treatment. After the review of histological slides the diagnosis was changed in 55 patients, 16 had only cytological diagnosis and 6 were lost to follow up earlier than 3 years from diagnosis. Patients who had clinical diagnosis of chronic lymphocytic leukemia were not included in this study. There were thus 590 adult patients, 324 males and 266 females first treated at the Institute of Oncology in Ljubljana for histologically verified NHL and with a follow up of at least 3 years, who were suitable for statistical analysis. The study was completed in December 1986. All patients alive at the end of the study had their last check-up in December 1986.

The management has changed in several aspects during this period of time therefore the patients were divided into three groups according to the three periods of time.

During 1968—1974, the first period (183 patients), the majority (156) with NHL were classified as lymphosarcoma or reticulosarcoma. For determination of the extent of disease clinical examination, biochemistry and blood status, bone marrow aspiration of the sternum, isotope scanning of the skeleton, liver and spleen were performed. Chemotherapy was given only rarely. Radiation was the main treatment modality.

During 1975—1979, the 2nd period of time (190 patients), the majority (102) with NHL was classified according to the Rappaport classification. The diagnostic procedures remained essentially the same. Chemotherapy was regularly used, either one drug or a »COP« combination. Radiation to bulky lesions was added as a rule.

During 1980—1983, the 3rd period of time (217 patients), the majority (130) with NHL was classified either according to the Luke-Collins classification or a modified Kiel classification. CT scanning and ultrasonography of the abdominal organs were introduced for clinical staging. Aggressive multidrug chemotherapy was introduced. The »CHOP« combination was most often used for patients clinically or histologically recognized as the poor risk group, while on the other hand the use of chemotherapy for low risk patients has become more cautious. Radiation therapy was given to bulky lesions and surgery for gastrointestinal tumors was more favoured during this period of time than earlier.

The Ann-Arbor system was used for clinical staging during the whole period of time under investigation.

This analysis has the following two objectives:

1) to find out the main differences in survival and disease-free survival of NHL due to different levels of factors: sex, age, histology, radiotherapy and surgery, stage, primary site and methods of treatment;

2) to establish possible progress in survival and disease-free survival which could be attributed to changes in management during the different periods of time under observation.

Statistical analysis

1. Description of the data

For each patient the following data were recorded for the statistical analysis:

— sex

— age at the time of the diagnosis. For the purpose of statistical analysis the patients were divided into 3 age groups: 76 patients were 16—35 years old, 304 were between 36 and 65 years, and 210 patients were more than 65 years old.

— stage: I A — 134 patients

II A + B — 172 + 6 patients

III A + B — 88 + 14 patients

IV A + B — 136 + 30 patients

not classified 10 patients

— primary site (localization): nodal or extranodal

with subgroups:	peripheral nodes	261
	mediastinum	34
	abdomen	34
	head and neck	124
	skin	22
	bone	16
	gastrointestinal tract	60
	other extranodal	29
	unknown	10

— histology: lymphosarcoma or reticulosarcoma (194 patients), diffuse or nodular (160), low grade or high grade (143), and the remaining 93 non-classified. Ninety-nine patients were classified according to both the Rappaport's and Kiel classifications;

— methods of first treatment: chemotherapy, radiotherapy and surgery. The distribution of patients according to the combinations of first treatments is given in Table 1.

For statistical analysis, in some cases initially recorded categories had to be merged due to small number of patients. Ten patients with unknown stage of tumor were included in stage IV group. The category »other« for chemotherapy consists of 24 patients with monochemotherapy, 7 with MOPP, 40 initially declared as »others« and 1 with unknown type of chemotherapy.

Dose of radiation	Chemotherapy				Total	Surgery		Total
	none	COP	CHOP	other CHT		none	surgery	
none	29 12 %	57 33 %	27 25 %	18 25 %	131 22 %	104 21 %	27 28 %	131 22 %
<2000 cGy	16 7 %	28 16 %	18 16 %	16 22 %	78 13 %	68 14 %	10 11 %	78 13 %
≥2000 cGy	188 81 %	90 51 %	65 59 %	38 53 %	381 65 %	323 65 %	58 61 %	381 65 %
TOTAL	233	175	110	72	590	495	95	590

Surgery	Chemotherapy				Total
	none	COP	CHOP	other CHT	
none	178 76 %	160 91 %	93 85 %	64 89 %	495 84 %
surgery	55 24 %	15 9 %	17 15 %	8 11 %	95 16 %
TOTAL	233	175	110	72	590

Table 1 — Number and column percentage of patients according to combinations of two treatments.

When studying the dose of radiation, 1 patient with unknown dose of radiation was included with the patients having the highest dose.

2. Definition of the failure time and censoring — The failure time and censoring of patients were defined in three different ways: analysis A and B were devoted to the study of survival, analysis C to the study of disease-free survival.

— For analysis A, the starting point of observation was the date of diagnosis, the end-point, the date of last check-up or death. 50% of the patients who died of cancer (283) or complications due to cancer treatment (11) were taken as events, the rest 50% were censored (Table 2).

— For analysis B, death of any cause is considered as a failure. 69% of patients who died of cancer (283), complications due to cancer treatment (11), other diseases (50) or of unknown cause (63) were taken as events, the rest 31% were censored.

— Analysis C is devoted to the tumor recurrence. 66% of patients in the study with recurrence (388) were included as failures and were followed from the day of diagnosis up to their recurrence date, if it was known. If the date was not known, day one was taken as the failure time. Patients without recurrence (34%), were censored (202). Their failure time was from the date of diagnosis to the date of last check-up or death.

3. Statistical methodology — To achieve the objectives specified in the previous section the following statistical methodology was applied to analysis A, B and C.

a. Survivor curves (27) based on Kaplan-Meier estimates of survival function were plotted for each factor under study. Survivor curves are good descriptive tools to summarize differences between survival function estimators for subgroups of patients. For example, when analysing sex in analysis A, Figure 2 reflects better survival for female patients comparing to male patients. The last event i.e. death of cancer or treatment for females happened nearly 10 years after the diagnosis, for males 12 years after diagnosis. Censoring times are presented in the subplot and range up to 18.5 years, where 19 years is the maximal follow-up time.

When studying a particular factor it is of interest to determine if the samples of patients with different factor levels could have arisen from populations with identical survival functions. The most commonly used statistic to answer this question is the logrank chi-square statistic. Its value and its significance level for each particular factor in analysis A, B and C is presented in tables 3, 4 and 5, respectively. For example, for sex in analysis A, the value of logrank chi-square statistic is 9.1 ($p < 0.003$). Thus, the survival function for males is significantly different from the survival function for females.

The effects of independent variates on the failure time were analysed by the Cox's proportional hazard regression models (9,27). The proportional hazard model is appropriate for censored data if the hazards are proportional throughout the study period. To find out if this assumption was fulfilled, for each particular factor the plot of $\ln(-\ln F(t))$ against $\ln(t)$ was obtained; $F(t)$ is the Kaplan-Meier estimator of the survival function. These plots suggested that proportional hazards model is an acceptable assumption for each factor under study.

The results of Cox's regression analysis of the effects of independent variables on the survival time of NHL in analysis A, B and C are presented in tables 3, 4 and 5, respectively. Maximising the partial likelihood function gives the beta-estimates (β), their variances and the deviance for a particular model. In these tables β coefficients, their 95% confidence intervals, their exponential transformations and the deviance of the model is presented. The exponential transformation of beta-estimates is referred to as the hazard ratio i.e. the ratio between the hazard of patients in a specific group and the hazard of patients in the reference group. For example: the hazard ratio for females in analysis A is 0.70 which means that hazard of females is 0.70 of the hazard of males. The beta coefficient $\beta = -0.36$ with confidence interval $(-0.59, -0.12)$ is significantly different from 0, according to the logrank test ($p = 0.003$).

To find out a possible progress in survival and disease-free survival in the period 1968–1983, year of diagnosis is considered as the main variable of interest. It was analysed as a continuous variate. For each analysis A, B, C three different Cox's models were constructed:

— model 1: univariate model for year of diagnosis;

— model 2: year of diagnosis adjusted for covariates: sex, age, histological diagnosis, stage, primary site, chemotherapy, radiation, surgery;

— model 3: covariates only.

For analysis A, the results are presented in table 6, for example:

— the change in deviance for model 1 and model 2 is 113.1 on 16 degrees of freedom which is highly significant. This means that β coefficient for year of diagnosis in model 2 (-0.063) is significantly different from β coefficient for year of diagnosis in model 1 (-0.071). Hence covariates have a significant effect on the β coefficient.

— model 3 is included to examine if β coefficient for the year of diagnosis in model 2 (-0.063) is significantly different from 0. The change in deviance for model 2 and model 3 is 9.48 on 1 degree of freedom which is significant ($p = 0.01$), thus β coefficient in model 2 is significantly different from 0.

b. Software support — Survivor curves presented in this paper are based on Kaplan-Meier estimates of survival function and were obtained using LIFETEST procedure in SAS (35). Results of Cox's regression were obtained by COXREG procedure in SUGI Supplemental Library (40).

Results — At the end of the study (December 1986) 407 (69%) patients were dead — 294 (50%) of NHL or of treatment; 177 (30%) were alive, of these 150 (25%) were without signs of NHL, and 6 (1%) patients were lost follow up 3–10 years after treatment. The majority of patients who are alive without disease have been without recurrence from the first treatment. The majority of patients with recurrence died of cancer. About a half of the patients who died of an unknown cause or of other causes had recurrence of NHL (Table 2).

Patients treated in the 3rd period of time did better than those treated earlier (Fig. 1).

The survival in women is better than that in men (Fig. 2), their median survival time is 8 years, while in men it is 3–4 years.

Recurrence	STATUS							Total
	Alive no sympt.	Alive + sympt.	Died of NHL	Died of other causes	Died of treatment	Died of unknown cause	Lost to follow- up	
No recurrence	125	2	8	27	5	31	4	202 34%
Recurrence	25	25	275	23	6	32	2	388 66%
TOTAL	150 25%	27 5%	283 48%	50 8%	11 2%	63 11%	6 1%	590 100%

Table 2 — Number and percentages for patients by status at the end of the study and their recurrence.

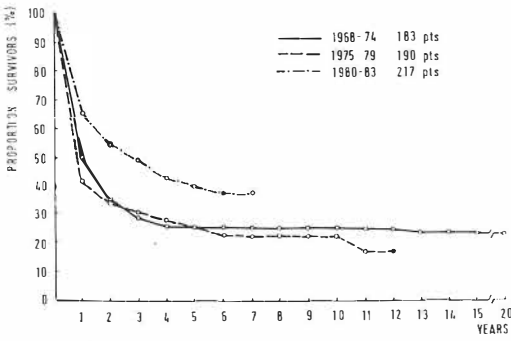


Fig. 1 — Survival by periods of time

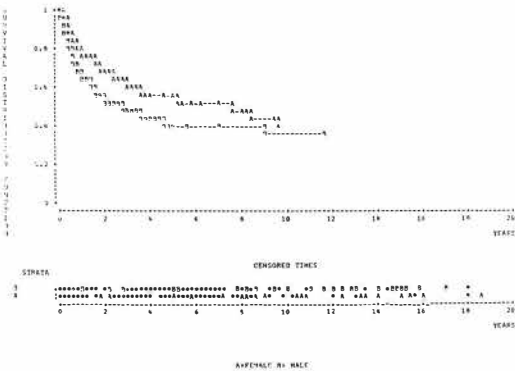


Fig. 2 — Survival by sex

Age did influence the survival of patients with NHL; those who were between 36—65 years old had the highest survival. There was no significant difference in the survival of the younger and older patients (Fig. 3). Patients with extranodal primary sites did better than those with nodal primary sites (Fig. 4). Patients with stage I NHL have the highest survival as compared to other stages, and the hazard ratio increases with

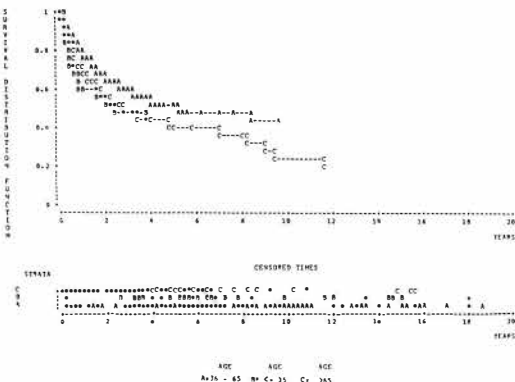


Fig. 3 — Survival by age

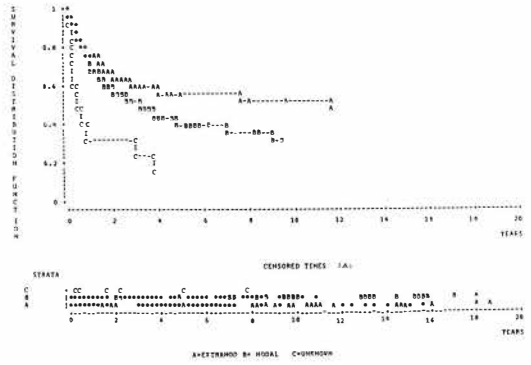


Fig. 4 — Survival by primary site

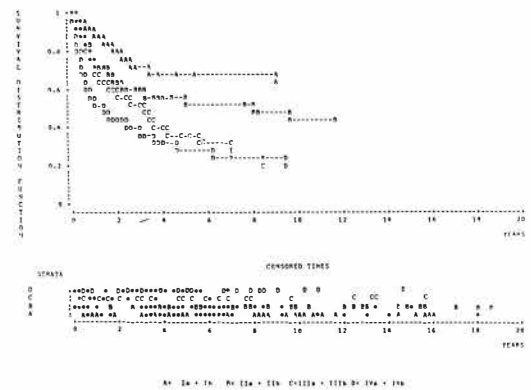


Fig. 5 — Survival by stage

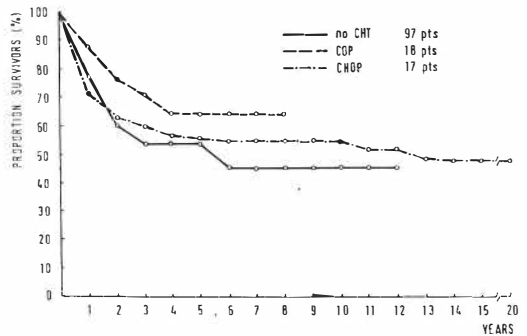


Fig. 6 — Survival by chemotherapy — stage Ia + Ib

higher stages (Fig. 5). The survival of patients who received either the COP or the CHOP combination of chemotherapy was not better from the survival of patients who had no chemotherapy, while the group of patients with »other« chemotherapy did significantly worse (Fig. 6). When the effect of chemotherapy adjusted for radiotherapy was studied, the results showed

	No. of pts.		β	95 % CI for β	hazard ratio	logrank χ^2	p value	deviance
	Total	Dead of NHL or treatment						
SEX								
male*	324	178 (55%)			1.00			
female	266	116 (44%)	-0.36	(-0.59, -0.12)	0.70	9.1	0.003	3449.6
AGE AT DIAGNOSIS (in years)								
≤ 35*	76	40 (53%)			1.00			
36—65	304	147 (48%)	-0.21	(-0.56, 0.14)	0.81			
> 65	210	107 (51%)	0.14	(-0.23, 0.51)	1.15	7.29	0.026	3451.6
LOCALISATION OF TUMOR								
nodal*	329	177 (54%)			1.00			
extran	240	102 (42%)	-0.38	(-0.61, -0.15)	0.68			
unknown	21	15 (71%)	0.91	(0.05, 1.77)	2.48	26.6	0.000	3437.3
STAGE OF TUMOR								
I*	134	42 (31%)			1.00			
II	178	81 (45%)	0.54	(0.17, 0.91)	1.71			
III	102	57 (56%)	0.96	(0.56, 1.36)	2.62			
IV	176	114 (65%)	1.29	(0.93, 1.65)	2.48			
CHEMOTHERAPY								
none*	233	104 (45%)			1.00			
COP	175	85 (49%)	0.23	(-0.06, 0.52)	1.26			
CHOP	110	55 (50%)	0.15	(-0.18, 0.48)	1.16			
other	72	50 (69%)	0.75	(0.07, 1.09)	2.11	19.0	0.000	3441.6
RADIOTHERAPY (dose in cGy)								
0*	131	75 (57%)			1.00			
< 2000	78	46 (59%)	0.16	(-0.20, 0.52)	1.17			
≥ 2000	381	173 (45%)	-0.54	(-0.81, -0.27)	0.68	4.94	0.026	3458.7
SURGERY								
no*	495	256 (52%)			1.00			
yes	95	38 (40%)	-0.38	(-0.72, -0.04)	0.68	4.94	0.026	3458.7

* Reference group

Table 3 — Relationship between independent variates and disease-free survival of patients with non-Hodgkin lymphoma — Analysis A.

decreased hazard ratio for those patients who had radiotherapy as well.

Among those patients who had irradiation, those who received < 2000 cGy did significantly better. The addition of chemotherapy did not improve the survival in either group significantly. Patients who had undergone surgery did better than those who had not (Table 3).

The results of analysis B show that the effect of different variables on the survival is mainly the same as in analysis A, while the survival on the whole is lower as compared with analysis A. Differences are detected when studying age: hazard of the middle group is not significantly different from the hazard of the youngest group. The highest hazard has the eldest group. This is probably due to the fact that death of any cause is considered as a failure in analysis B (Table 4).

The influence of the different variables under study on the disease-free survival are not much different from the influence of the same variables on the survival (analysis A and B). The percent of disease free survival is nearly the same as the percent of survivals in analysis B, only the oldest age group is an exception; this group of patients probably does not live long enough to experience the recurrence of NHL (Table 4 and 5).

Discussion — Reports on the influence of some factors on the prognosis in patients with NHL are controversial (4, 8, 23). The reasons for this might be among others:

1. The strong relationship between some factors such as histological type of NHL and age (13, 34).

	No. of pts.		β	95% CI for β	hazard ratio	logrank χ^2	p value	deviance
	Total	Dead of any cause						
SEX								
male*	324	233 (72%)			1.00			
female	266	174 (65%)	-0.23	(-0.42, -0.03)	0.80	5.1	0.024	4714.7
AGE AT DIAGNOSIS (in years)								
≤ 35	76	43 (57%)			1.00			
36—65	304	190 (63%)	-0.00	(-0.33, 0.33)	1.00			
> 65	210	174 (83%)	0.60	(0.27, 0.94)	1.83	36.7	0.000	4718.2
LOCALISATION OF TUMOR								
nodal*	329	241 (73%)			1.00			
extran	240	147 (61%)	-0.35	(-0.54, -0.15)	0.71			
unknown	21	19 (90%)	0.86	(0.11, 1.60)	2.37	30.1	0.000	4695.2
STAGE OF TUMOR								
I*	134	68 (51%)			1.00			
II	178	109 (61%)	0.36	(0.06, 0.66)	1.43			
III	102	86 (84%)	0.93	(0.61, 1.28)	2.54			
IV	176	144 (82%)	1.10	(0.78, 1.42)	3.00	75.3	0.000	4645.4
CHEMOTHERAPY								
none*	233	157 (67%)			1.00			
COP	175	126 (72%)	0.26	(0.02, 0.49)	1.29			
CHOP	110	67 (61%)	-0.00	(-0.27, 0.27)	1.00			
other	72	57 (79%)	0.50	(0.16, 0.85)	1.65	13.7	0.003	4707.0
RADIOTHERAPY								
0*	131	98 (75%)			1.00			
< 2000	78	63 (81%)	0.22	(-0.10, 0.54)	1.25			
≥ 2000	381	246 (65%)	-0.49	(-0.73, -0.25)	0.61	34.6	0.000	4688.4
SURGERY								
no*	495	352 (71%)			1.00			
yes	95	55 (58%)	-0.33	(-0.61, -0.05)	0.72	5.4	0.020	4714.0

* Reference group

Table 4 — Relationship between independent variates and disease-free survival of patients with non-Hodgkin lymphoma — Analysis B.

2. The complexities concerning histopathologic classifications (23, 31, 32).

3. Small selected groups of patients reported (6, 18, 35, 37, 39).

4. Too short follow-up (2, 4, 6).

5. Variability of the treatment methods.

It is therefore hard to find out how much the progress in management and the widened choice of treatment have improved the survival in patients with NHL on the whole. Further, the factors that are recorded and analysed are only those that are recognised at the time of analyses, some appreciated only recently and many probably still unknown (3, 14, 29, 41, 44).

In our study the follow-up time is long in a great majority of patients and the group is relatively large. There is, however, no uniform histological classification; the diagnostic and therapeutic procedures varied considerably and only a

few prognostic factors could be used for the analysis.

The impact of age on the prognosis in patients with NHL is in accordance with the findings of other authors while the better outcome for women found in our series has not been found in some other studies (6, 23, 33).

The extent of the disease is a significant prognostic factor in this and other series. The number of patients with systemic symptoms in this series was relatively small. Since it has not been shown of major importance, it has not been investigated in our series (23, 25, 37).

It has been found in this series and by others in better defined groups that combination therapy gives better results than either chemotherapy or radiation therapy alone (21, 22, 35, 36). In our series the combined treatment might have been given to patients with lesser disease, with better

	No. of pts.		β	95 % CI for β	hazard ratio	logrank χ^2	p value	deviance
	Total	Events with occurrence						
SEX								
male*	324	223 (69%)			1.00			
female	266	165 (62%)	-0.25	(-0.45, -0.05)	0.78	5.8	0.017	4414.3
AGE AT DIAGNOSIS (in years)								
≤35*	76	45 (59%)			1.00			
36-65	304	199 (65%)	-0.01	(-0.31, 0.33)	1.01			
>65	210	144 (69%)	0.41	(0.07, 0.75)	1.51	15.0	0.001	4405.9
LOCALISATION OF TUMOR								
nodal*	329	232 (71%)			1.00			
extran	240	139 (58%)	-0.39	(-0.60, -0.18)	0.68			
unknown	21	17 (81%)	-0.83	(0.34, 1.32)	2.29	29.9	0.000	4394.8
STAGE OF TUMOR								
I*	134	60 (45%)			1.00			
II	178	108 (61%)	0.48	(0.16, 0.80)	1.62			
III	102	78 (76%)	0.02	(0.68, 1.36)	2.77			
IV	176	142 (81%)	1.29	(0.98, 1.60)	3.63	90.6	0.000	4332.2
CHEMOTHERAPY								
none*	233	144 (62%)			1.00			
COP	175	120 (69%)	0.34	(0.09, 0.59)	1.40			
CHOP	110	67 (61%)	0.15	(-0.15, 0.44)	1.16			
other	72	57 (79%)	0.64	(0.33, 0.95)	1.90	19.1	0.000	4401.1
RADIOTHERAPY (dose in cGy)								
0*	131	98 (75%)			1.00			
<2000	78	59 (76%)	0.16	(-0.16, 0.48)	1.17			
≥2000	381	231 (61%)	-0.60	(-0.84, -0.36)	0.55	42.2	0.000	4381.8
SURGERY								
no*	495	338 (69%)			1.00			
yes	95	50 (53%)	-0.39	(-0.69, -0.09)	0.68	6.6	0.010	4412.8

* Reference group

Table 5 — Relationship between independent variates and disease-free survival of patients with non-Hodgkin lymphoma — Analysis C.

performance status, younger ones and also therefore yield better results. The same might be true for the higher doses of irradiation being more effective than lower doses. Although also this observation has been reported earlier (21, 23, 29) in selected groups of patients (5, 21, 23) it might be so that lower doses of radiation were used in our patients often for palliation only.

Also patients who have undergone surgery were selected, therefore the positive effect of surgery on the outcome is likely to be correlated with other factors, such as one primary site and early stage (26, 45).

Chemotherapy, the way it was used in our patients, did not emerge as a factor improving the survival in this analysis. When the whole group is broken down according to stages (Fig. 6, Fig. 7) it becomes evident that patients with early stages but not those with stage III and IV

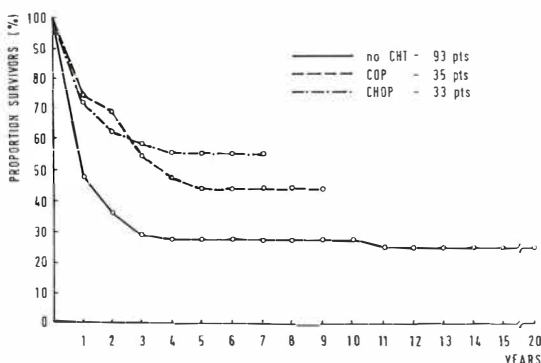


Fig. 7 — Survival by chemotherapy — stage IIa + IIb

who had COP or CHOP did better than those who had not. The survival curve of patients who had no chemotherapy shows a decrease in sur-

Variable of interest	Covariates	β	95% CI for β	hazard ratio	logrank χ^2	DF	p	deviance
MODEL 1 year of diagn.	none	-0.071	(-0.096, -0.046)	0.932	31.2	1	0.000	3429.1
MODEL 2 year of diagn.	***	-0.063	(-0.103, -0.022)	0.939	149.9	17	0.000	3316.0
MODEL 3 none	***							3325.5

*** = sex, age, histological, diagnosis, localisation, stage, chemotherapy, radiation, surgery

Table 6 — Analysis by Cox' models for variable of interest, year of diagnosis adjusted for specific covariates. Analysis A.

vival even after 15 years, probably because this group includes patients with disease that was not primarily treated with combination chemotherapy. Also the group of patients who received chemotherapy is smaller and is followed for a shorter time.

Conclusions — The following few conclusion can be made on the basis of the present study:

Clinical factors that influenced the prognosis in our patients with NHL were:

1. Sex: women did better than men.
2. Age: patients between 36—65 years old did better than either younger or older patients.
3. Stage: patients in stage I and II did better than those in higher stages.
4. Primary site: patients with extranodal primary sites did better than those with nodal primary sites.
5. Dose of irradiation: patients treated with more than 2000cGy did better than those who were treated with lower doses.

6. Only patients in stages I and II did benefit from additional »CHOP« or »COP« and »CHOP« chemotherapy respectively.

7. There has been a significant improvement in the survival of patients with NHL during the period under investigation and the compounded impact of the analysed variables on the improvement was significant.

Because several of the variables have changed during the whole period and because some might have been correlated to each other as well as to the results, it is not possible to conclude how much the change in the methods of treatment alone might have induced this improvement.

A further study will be done of recent patients, with uniform histological classification and primary tumor sites as additional variables, in order to address this question.

Povzetek

NE-HODGKINOV LIMFOM — ANALIZA POTEKA BOLEZNI PRI 590 BOLNIKIHI

Retrospektivno smo analizirali potek bolezni 590 bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom (NHL), 324 moških in 266 žensk, ki so se prvič zdravili v Onkološkem inštitutu v Ljubljani: 189 v letih 1968—1974, 190 v letih 1975—1979 in 217 v letih 1980—1983. Vse bolnike smo redno kontrolirali; prihajali so različno dolgo, od 3—18 let. Za statistično analizo smo uporabili Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja in Coxov model.

Čas preživetja bolnikov se je v analiziranem obdobju statistično značilno podaljšal. Bolnik, pri katerem je bil npr. NHL ugotovljen leta 1983, je imel 2,6-krat (1,4—4,7) večjo možnost, da bo bolezen preživel, kot pa bolnik, pri katerem so ugotovili NHL leta 1968. Ravni dejavnikov, ki so značilno vplivale na boljše preživetje, pa so bile: ženski spol, starost 36—65 let, stadij I, ekstranodalna primarna lokalizacija bolezni, obsevanje z dozami, ki so bile višje od 20 Gy, in kirurški poseg. S kemoterapijo po »COP« ali »CHOP« kombinaciji se je čas preživetja podaljšal le pri bolnikih z manj razširjeno boleznijo.

References

1. Armitage JO, Dick FR, Coe MP. Diffuse histiocytic lymphoma after histologic conversion: a poor prognostic variant. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 413—8.
2. Armitage JO, Cheson BD. Interpretation of clinical trails in diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1335—134.
3. Akerman M, Brandt L, Johnson A, Olsson H. Mitotic activity in non-Hodgkin's lymphoma. Relation to the Kiel classification and to prognosis. *Br J Cancer* 1987; 55: 219—23.
4. Bloomfield CD, Goldman A, Dick F, Bruning RD, Kennedy BJ. Multivariate analysis of prognostic factors in the non-Hodgkin's malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 33: 870—9.
5. Burgers JMV, Taal BG, van Heerde P, Somers R, den Hartog Jager FCA, Hart AAM. Treatment results of primary stage I and II non-Hodkin's lymphoma of the stomach. *Radiother Oncol* 1988; 11: 319—26.
6. Carbone A, Tirelli U, Volpe R et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly: a retrospective clinicopathologic study of 50 patients. *Cancer* 1986; 57: 2185—9.
7. Cheston BD, Wittes RE, Friedman MA. Low-grade non-Hodgkin's lymphomas revisited. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1051—4.

8. Ciampi A, Bush RS, Gospodarowicz M, Till JE. An approach to classifying prognostic factors related to survival experience for non-Hodgkin's lymphoma patients: based on a series of 982 patients: 1967—1975. *Cancer* 1981; 47: 621—7.
9. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London: Chapman and Hall, 1984.
10. Dardick I, Caldwell DR. Follicular center cell lymphoma: Morphologic data relating to observer reproducibility. *Cancer* 1986; 58: 2477—84.
11. De Wolf-Peeters C, Caillou B, Diebold J et al. Reproducibility and prognostic value of different non-Hodgkin's lymphoma classifications: study based on the clinicopathologic relations found in the EORTC trial (20751). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 579—84.
12. Dick F, VanLier S, Banks P et al. Use of the working formulation for non-Hodgkin's lymphoma in epidemiologic studies: agreement between reported diagnoses and a panel of experienced pathologists. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 1137—44.
13. Elias L. Differences in age and sex distributions among patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979; 43: 2540—6.
14. Egerter DA, Said JW, Epling S, Lee S. DNA content of T cell lymphomas. A flow-cytometric analysis. *Am J Pathol* 1988; 130: 326—34.
15. Ezindli EZ, Harrington DP, Kucuk O, Silverstein MW, Anderson J, O'Connell MJ. The effect of intensive intermittent maintenance therapy in advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1987; 60: 156—60.
16. Fisher RI, deVita VT, Hubbard SM et al. Diffuse aggressive lymphomas: increased survival after alternating flexible sequences of proMACE and MOPP chemotherapy. *Ann Intern Med* 1983; 98: 304—9.
17. Gerhartz HH, Thiel E, Hiller E et al. CHOP and COPBLAM chemotherapy for diffuse large cell non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective comparison. *Hematol Oncol* 1988; 6: 13—9.
18. Glick JH, McFadden E, Costello W, Ezindli E, Berard C, Bennett JM. Nodular histiocytic lymphoma: factors influencing prognosis and implications for aggressive chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 840—5.
19. Hagberg H, Björkholm M, Glimelius B, Lindemalm Ch, Mellstedt H, Killander A. CHOP vs MEV for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma of unfavourable histopathology: a randomized clinical trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 175—9.
20. Heinz R. Prognostic factors influencing the results of chemotherapy in treatment of malignant non-Hodgkin lymphomas (NHL). 13th international congress of chemotherapy, Vienna 1983. *Proceedings* 1983; 206/7-206/10.
21. Hoerni B, Trojani M, Eghbali H et al. Distinct entities among low-grade non-Hodgkin's malignant lymphomas. Analysis of a series of 377 cases. *Eur J Clin Oncol* 1987; 23: 1889—93.
22. Hoppe RT. The role of radiation therapy in the management of the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1985; 55: 2176—83.
23. Horwich A, Peckham M. »Bad risk« non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Hematol* 1983; 20: 35—56.
24. Jones SE. Follicular lymphoma — do no harm. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1055—8.
25. Jones SE, Fuks Z, Bull M et al. Non-Hodgkin's lymphomas: IV. clinicopathologic correlation in 405 cases. *Cancer* 1973; 31: 806—23.
26. Kajanti M, Karkinen-Jaaskelainen, Rissanen P. Primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma. *Acta Oncol* 1988; 27: 51—5.
27. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. Baffins Lane: John Wiley and Sons, 1980.
28. Koziner B, Little C, Passe S et al. Treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma: an analysis of prognostic variables. *Cancer* 1982; 49: 1571—9.
29. Lenner P, Ross G, Johansson H, Lindh J, Dige U. Non-Hodgkin lymphoma: multivariate analysis of prognostic factors including fraction of S-phase cells. *Acta Oncol* 1987; 26: 179—83.
30. Miller TP, Jones SE. Initial chemotherapy in earlier stage of non-Hodgkin's lymphomas with unfavourable histology. 13th international congress of chemotherapy. Vienna 1983. *Proceedings* 1983; 206/14-206/19.
31. Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G et al. Improved five year survival after combined radiotherapy-chemotherapy for stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 125—34.
32. Nabholz J-M, Friedman S, Collin F, Guerin J. Modification of Kiel and Working Formulation Classifications for improved survival prediction in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1634—9.
33. Patchefsky AS, Brodovsky HS, Menduke H et al. Non-Hodgkin's lymphomas: a clinicopathologic study of 293 cases. *Cancer* 1974; 34: 1173—86.
34. Portlock CS. »Good risk« non-Hodgkin lymphomas: approaches to management. *Semin Hematol* 1983; 20: 25—34.
35. SAS user's guide: Statistics. North Carolina: SAS Institute Inc. 1985.
36. Shepherd FA, Evans WK, Kutas G et al. Chemotherapy following surgery for stage IE and IIE non-Hodgkin's lymphomas of the gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 1988; 6: 253—60.
37. Shirato H, Tsujii H, Arimoto T et al. Early stage head and neck non-Hodgkin's lymphoma: the effect of tumor burden on prognosis. *Cancer* 1986; 58: 2312—9.
38. Somers R, Burgers JMV, Quasim M, Glabbeke van M, Duez N, Hayat M. EORTC trial non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 283—93.
39. Straus DJ, Filippa DA, Lieberman PH, Koziner B, Thaler HT, Clarkson BD. The non-Hodgkin's lymphomas: I. a retrospective clinical and pathologic analysis of 499 cases diagnosed between 1958 and 1969. *Cancer* 1983; 51: 101—9.
40. SUGI Supplemental Library. User's guide. Version 5 edition. North Carolina: SAS Institute Inc. 1986.
41. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bush RS et al. Role of radiation therapy in localized non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol* 1985; 4: 211—23.
42. Taylor RE, Allan SG, McIntyre MA et al. Low grade stage I and II non-Hodgkin's lymphoma: Results of treatment and relapse pattern following therapy. *Clin Radiol* 1988; 39: 287—90.
43. Tirelli U, Carbone A, Zagonel V, Veronesi A, Carnetta R. Non-Hodgkin's lymphomas in the elderly: prospective studies with specifically devised chemotherapy regimens in 66 patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 535—40.
44. Vernoni S, Costa A, Motta R, Giardini R, Rilke F, Silvestrini R. Comparative analysis of (3H)-thymidine labelling index and monoclonal antibody Ki-67 in non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol* 1988; 6: 21—8.
45. Wulfrank D, Speelman T, Pauwels C, Roels H, de Schryver A. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1987; 8: 199—207.

Acknowledgement — Our thanks to the colleagues who participated in this study with patients

care, with data collection, with planning of the analysis and with discussions: doctors Cerar, Jenko, Vodnik, Vovk, and Zwitter. Our special thanks to mrs Milica Harisch and sr. Marija Zakrajšek. Without their help this work would not be possible.

Author's address: prof. dr. Berta Jereb, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana.

*Visoko učinkovit selektivni virostatik v obliki injekcij za infuzijo,
mazila za oči in kreme*

VIROLEX[®] (aciklovir)

za zdravljenje in preprečevanje infekcij, ki jih povzročajo virusi herpes simplex tipa 1 in tipa 2 ter varicella zoster

- **visoko selektivno deluje na viruse**
- **hitro zaustavi razmnoževanje virusov**
- **hitro odpravi simptome infekcije**
- **bolniki ga dobro prenašajo**

VIROLEX[®] — injekcije za infuzijo

za zdravljenje

- infekcij s herpesom simplexom pri bolnikih z oslABLJENO imunostjo
- hudih oblik primarnega genitalnega herpesa simplex
- primarnih in rekurentnih infekcij z varicello zoster pri oseb
- oslABLJENO imunostjo
- herpes simplex encefalitisa (fokalnega in difuznega)
- za preporečevanje infekcij s herpesom simplexom pri bolnikih z zelo oslABLJENIM imunskim sistemom (transplantacije, zdravljenje s citostatiki)

VIROLEX[®] — mazilo za oči

za zdravljenje

- keratitisa, ki ga povzroča herpes simplex

VIROLEX[®] — krema

za zdravljenje

- infekcij s herpesom simplex na koži in sluznicah

Podrobnejše informacije in literaturo dobite pri proizvajalcu.



KRKA, tovarna zdravil, n. sol. o., Novo mesto

MORFOLOŠKE ZNAČILNOSTI KARCINOMA DOJKE V VZORCIH ASPIRACIJSKE BIOPSIJE

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER IN ASPIRATION BIOPSY SAMPLES

Pogačnik A, Us-Krašovec M

Abstract — In breast cancer, aspiration biopsy is usually able to provide a rich cell specimen. The cells are arranged in groups or dissociated. The cells in some specimens are greatly enlarged, their size varying within a sample and especially between different samples. The nuclei are mostly enlarged, polymorphous, with visible anisonucleosis. In 20% of cases, small regularly shaped nuclei showing no evidence of malignancy can be seen. Most relevant characteristics of carcinoma can be found in chromatin. Nucleoli are sometimes present in the form of macronucleoli, whereas in others they are small or are not present at all. Mitotic figures are present in a low percentage of cases. An analysis of fibroadenomas revealed that also in fibroadenomas a rich cell specimen could be found in approximately 50% of cases. The cells are found in groups and dissociated. In dysplasias the obtained sample is usually not rich with cells; the cells are predominantly arranged in smaller groups and are rarely dissociated. In benign processes, similar nuclear changes, such as enlarged nuclei, anisonucleosis, hyperchromatism and accentuated nucleoli that are usual in carcinomas, can be encountered, though in the former they are less pronounced and are present in a lower percentage of cases.

UDC: 618.19-006.6-076

Key words: breast neoplasms-pathology, biopsy needle

Orig. sci. paper

Radiol lugosl 1989; 23: 267—72

Uvod — Klinična preiskava (inspekcija in palpacija) je najstarejša metoda odkrivanja raka dojke, vendar je nezanesljiva, ker imajo vsi patološki procesi na dojki enak kliničen simptom — tumor. Moderen koncept zdravljenja neoplastičnih obolenj zahteva že pred pričetkom zdravljenja morfološko opredelitev bolezni (1). Kirurška biopsija je sicer najzanesljivejša diagnostična metoda, vendar je ne moremo uporabljati masovno. Zato se je v petdesetih letih v mnogih evropskih onkoloških centrih uveljavila aspiracijska biopsija s tanko iglo (ABTI). Prva sta jo uvedla Franzen in Zajiček iz Stockholma (2). Uporabila sta iglo s premerom 0,7 mm. Aspiracijsko biopsijo sta že leta 1930 opisala Martin in Ellis, vendar sta uporabljala debelejšo iglo (3), kar je bil eden od razlogov, da se njuna metoda ni uveljavila. Prednost ABTI je zlasti v enostavnosti odvzema tkiva za preiskavo, hitra in nezahtevna tehnična obdelava materiala, oprema, ki jo potrebujemo, je minimalna in poceni. Največja prednost ABTI pa je v tem, da omogoča predoperativno morfološko diagnozo. Tako lahko bolnico seznanimo z boleznijo že pred kirurškim posegom, skupaj z njo načrtu-

jemo zdravljenje, obenem pa se izognemo dvostopenjski operaciji (4, 5).

Pri citopatološki preiskavi tumorjev dojke smo omejeni pretežno na morfološke spremembe celic. ABTI karcinoma omogoča v rokah izkušene citologa v približno 80% pravilno diagnozo (6). V 10—15% pa celice karcinoma dojke nimajo v vzorcih ABTI izrazitih morfoloških sprememb. Pri teh bolnicah moramo patološki proces diagnosticirati s kirurško biopsijo (7).

Namen naše naloge je bil, da s študijo morfoloških karakteristik malignih celic karcinomov dojke v vzorcih ABTI poiščemo njihove specifične značilnosti in izoblikujemo občutljivejše diagnostične kriterije. Slednje smo poizkušali ugotoviti s podrobno primerjalno analizo celic karcinoma dojke in fibroadenoma ter benigne displazije, dveh najpogostejših benignih patoloških procesov, ki ju moramo največkrat upoštevati v diferencialni diagnostiki patoloških procesov v dojki.

Gradivo in metode — V retrospektivno raziskavo smo uvrstili 630 bolnic, med njimi 263 s histološko potrjenim karcinomom, 240 s fibroa-

denomom in 127 z displazijami, ki so se v letih 1978—1980 zdravile v Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Pri vseh bolnicah smo pred kirurškim posegom opravili ABTI. Za analizo morfoloških značilnosti karcinoma dojke v vzorcih aspiracijske biopsije smo izbrali primere, pri katerih smo že predoperativno diagnosticirali karcinom, za analizo fibroadenomov in displazij pa primere, pri katerih je preiskava tkivnega vzorca pokazala fibroadenom oziroma displazijo. ABTI smo izvajali z 10 cm veliko brizgalko za enkratno uporabo ter z iglo notranjega premera 0,7 mm in dolžine 3—3,5 cm. Pri delu smo uporabljali tudi držalo za brizgalke znamke CAMECO, ki nam je omogočalo izvajanje aspiracije z eno roko. Pripravljene razmaze smo barvali po metodi Giemsa. vsak celični preparat smo v celoti pregledali pri 200-kratni povečavi, celične detajle pa smo analizirali pri 400-kratni povečavi. Pregledali smo razmaze 263 karcinomov in v vsakem preparatu ugotavljali: število in razporeditev tumorskih celic, velikost in obliko tumorskih celic, količino in strukturo citoplazme, velikost in obliko jeder, razporeditev kromatina, velikost in obliko nukleolov (jedrc), mitoze ter neepiteljske elemente (stromo, kri, prosto maščobo, vnetne elemente, makrofage). Enako smo analizirali 240 fibroadenomov in 127 displazij ter dobljene izsledke primerjali med seboj.

Rezultati — Prva skupina: 263 karcinomov dojke: — V reprezentativnem vzorcu aspiracijske biopsije karcinoma je veliko malignih celic, ki so disociirane ali pa urejene v različno velike skupine (slika 1). Ugotovili smo, da so bile v 123 vzorcih (47 %) samo skupine malignih celic, v 114 vzorcih (43 %) skupine in disociirane celice, v 26 vzorcih (10 %) pa smo našli samo disociirane celice.

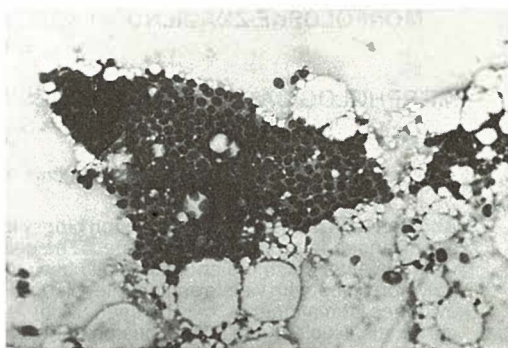
Skupine smo razdelili po obliki in po ureditvi celic v njih na:

— skupine »tridimenzionalnih oblik«, pri katerih so celice naložene druga vrh druge in ležijo v več slojih (slika 1),

— skupine, v katerih so celice razporejene v enem sloju. Povezava med celicami je trdna, vidne so celične meje (slika 2),

— skupine, v katerih celice med seboj nimajo trdnega stika zaradi oslabiljenih kohezijskih sil.

Velikost celic je bilo v vzorcih aspiracijske biopsije pogosto težko ocenjevati, ker je citoplazma največkrat slabo vidna. Jedra so se večinoma zelo razlikovala tako po velikosti kot po obliki. V naši skupini 263 karcinomov dojke smo videli 210 karcinomov (80 %), pri katerih so bila jedra povečana in različno velika. V 53 vzorcih (20 %) so prevladovala majhna jedra, ki niso od-



Slika 1 — Karcinom dojke. Skupina celic »tridimenzionalnih oblik«, v katerih so celice naložene ena vrh druge in so zato slabo pregledne. Aspiracijska biopsija, Giemsa, obj. 20 x.

Fig. 1 — Carcinoma of the breast. Three-dimensional groups of cells which are indistinct due to overlapping. Aspiration biopsy, Giemsa, obj. 20 x.



Slika 2 — Skupina celic žleznega epitela pri karcinomu dojke, kjer so celice razporejene v enem sloju. Ta skupina je podobna krpam celic ravnih robov pri fibroadenomom. Aspiracijska biopsija, Giemsa, obj. 20 x.

Fig. 2 — Carcinoma of the breast. A cluster of malignant epithelial cells resembling monolayered sheet of ductal cells from fibroadenoma. Aspiration biopsy, Giemsa, obj. 20 x.

stopala od velikosti jeder normalnih celic. Podrobna analiza vzorcev z majhnimi jedri pa je pokazala, da tudi v teh primerih lahko vidimo anizonukleozo, ki je sicer manj izražena (39 vzorcev), in polimorfizem jeder (33 vzorcev). Jedra so se pri karcinomu dojke zelo razlikovala tudi po obliki. Jedrna membrana v preparatih, barvanih z Giemso, ni bila vidna.

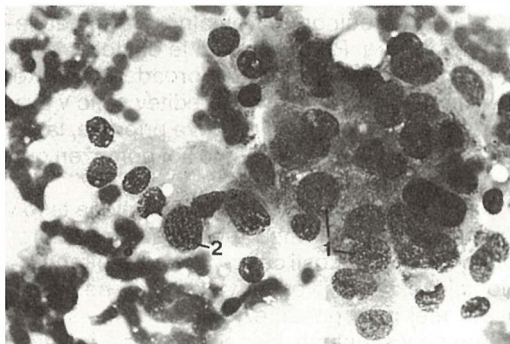
Kromatin je bil v večini malignih celic pomnožen in različno razporejen. V preparatih, barvanih po Giemsi, se je prikazal v treh oblikah:

a) Mrežast kromatin: kromatin je razporejen v obliki drobnih, okroglih zrn (heterokromatin) in kratkih nitk, ki povezujejo zrnca med seboj.

Mrežasto razporeditev kromatina smo videli v pretežnem delu 128 vzorcev (49%), vendar pa smo v istih vzorcih lahko našli tudi posamezne celice z neenakomerno zrnato razporeditvijo kromatina.

b) Enakomerno zrnat kromatin (slika 3); v teh jedrih je kromatin razporejen podobno kot v prvi skupini, le da so zrnca kromatina in nitke med njimi večja in temnejše obarvana. Tako razporeditev kromatina smo videli v 148 vzorcih (56%), večinoma v kombinaciji z jedri, v katerih je bil kromatin neenakomerno razporejen.

c) Grobo zrnat in neenakomerno razporejen kromatin (slika 3). Najpogosteje smo videli v vzorcih grobo zrnato in neenakomerno razporeditev kromatina. Pri tej razporeditvi so zelo povečani in močno obarvani kromocentri, med njimi pa izstopajo veliki svetli predeli. Včasih vidimo v enem predelu jedra zrnčasto strukturo, v drugem predelu pa svetleje obarvano jedro, kromatinska struktura pa je zabrisana. V naši skupini smo videli nepravilno razporejen kromatin v 196 vzorcih (75%).



Slika 3 — Enakomerno zrnat kromatin (1) in grobo zrnat kromatin (2) v vzorcu karcinoma dojke. Aspiracijska biopsija, Giemsa, obj. 45 x.

Fig. 3 — Carcinoma of the breast. Finely granular chromatin pattern (1), and coarse chromatin pattern (2). Aspiration biopsy, Giemsa, obj. 45 x.

V 13 vzorcih (5%) smo ugotovili v jedra vrinjene otočke citoplazme, ki so se v preparatih, barvanih po Giemsi, kazali kot ostro omejeni, blede bazofilni obarvani areali v jedru brez kromatinske strukture.

Mitose najdemo v vzorcih aspiracijske biopsije le redko v analizirani skupini karcinomov smo mitoze našli v 47 vzorcih (18%). Nukleoli se v malignih celicah razlikujejo po obliki, velikosti in številu. Našli smo jih v 178 vzorcih (68%).

Elementi strome. V 60 vzorcih (23%) smo v razmazu našli manjše fragmente strome. V citološkem preparatu so imeli ti fragmenti delno ho-

mogeno, delno nitasto ali neizraziti mreži podobno eosinofilno obarvano strukturo, v kateri so včasih ležala vretenasta jedra.

Kri smo videli v razmazih aspiracijskih biopsij karcinomov v 214 vzorcih (81%). Kapljice proste maščobe smo našli v 90 vzorcih (34%), maligne celice vrinjene med kapljice proste maščobe pa v 52 vzorcih (20%). Limfociti in nevtrofilni granulociti so bili redko prisotni; v naši študijski skupini smo jih zasledili v 38 vzorcih (14%), makrofage pa v 65 vzorcih (25%).

Druga skupina: 240 fibroadenomov: V reprezentativnem vzorcu aspiracijske biopsije intrakanalikularnih fibroadenomov najdemo zelo številne celice. Urejene so v skupine različnih oblik, veliko celic pa je disociiranih. Disociirane celice smo našli v 180 vzorcih (75%), predvsem so bila to gola jedra epiteljskih, mioepiteljskih in vezivnih celic.

V večini vzorcev so bile celice unimorfne, pravilno okroglih in nakazano poligonalnih oblik in so bile enake velikosti. Celične meje so bile na nekaterih mestih jasno vidne, drugod pa nejasne. Jedra v gostih skupinah so bila okroglo-ovalnih oblik, le v 42 vzorcih (17%) smo našli nepravilno oblikovana jedra. V večini vzorcev se jedra po velikosti niso razlikovala; samo v 37 vzorcih (15%) pa smo vendar našli razlike v velikosti jeder. Izrazito, vendar enakomerno povečana jedra smo našli v 25 vzorcih (10%). V jedrih fibroadenomov je količina kromatina izjemoma povečana. V večini, to je v 224 vzorcih (93%), smo našli mrežasto razporeditev kromatina, enakomerno zrnat kromatin v 47 vzorcih (19%) in nepravilno razporejen kromatin v 71 vzorcih (30%).

Mitoz v tej skupini fibroadenomov nismo našli. Nukleole smo opazovali v 40 vzorcih (16%). Nukleoli so bili majhni, svetlo modro obarvani.

Elementi strome. Različno velike elemente strome smo našli v 101 vzorcu (42%), kapljice proste maščobe pa v 40 vzorcih (16%). Včasih so se epiteljske celice vrvale med kapljice proste maščobe, kar smo opazili v 26 vzorcih (11%). Približno polovica vzorcev je vsebovala večjo ali manjšo količino krvi.

Tretja skupina: 127 benignih displazij: Z aspiracijsko biopsijo benigne displazije smo dobili malo ali kvečjemu srednje veliko celic. Razporejene so bile predvsem v skupine, redko smo videli posamezno ležeče celice in gola jedra. Pravladovale so majhne skupine celic nepravilnih oblik in sicer smo jih našli vokrog 70% vzorcev. Le v 9 vzorcih (7%) smo našli velike krpe celic, podobno kot pri fibroadenomom.

Poleg normalnih celic duktalnega epitelija so bile v razmazih prisotne tudi apokrino-metaplastične celice. Disociirane celice so bile v vzorcih benignih displazij zelo redke.

V večini vzorcev so bile celice pravilnih, okroglih in nakazano poligonalnih oblik ter se po velikosti niso razlikovale. Jedra so bila od okroglih do ovalnih oblik, le v 13 vzorcih (10 %) smo našli jedra nepravilnih oblik: anizonukleozo pa smo videli v 15 vzorcih (12 %).

Količina kromatina je bila izjemoma povečana. V 44 vzorcih (35 %) smo poleg mrežaste razporeditve videli tudi enakomerno zrnatno razporeditev kromatina. Nepravilno razporejen kromatin smo našli v 35 vzorcih (27 %).

V večini vzorcev aspiracijskih biopsij benignih displazij v jedrih nismo videli nukleolov. V naši študijski skupini smo jih našli v 18 vzorcih (14 %) in sicer v manjšem delu celične populacije. Po velikosti so bili ti nukleoli majhni, po obliki pa pravilno okroglo oblikovani. Mitoz v naši študijski skupini nismo našli.

Razprava — Celična populacija karcinoma dojke se v vzorcih ABTI lahko zelo razlikuje, vendar večinoma nahajamo pri njej bogat celični vzorec. Tumorjeva zgradba, ki jo tvorijo izrojene epiteljske celice z malo strome, ter zmanjšana kohezivnost med malignimi celicami sta najvažnejša vzroka za veliko število celic v vzorcih. Nasprotno pa pri karcinomi z obilno stromo z aspiracijo dobimo malo celic in običajno v teh primerih karcinomov ne moremo diagnosticirati (8). Bogat celični vzorec ni specifičen le za karcinom; lahko ga dobimo tudi pri fibroadenomih. V pregledni seriji 240 fibroadenomov smo našli pri približno polovici primerov obilo celic v vzorcu aspiracijske biopsije. Pri displazijah je vzorec običajno reven, pri 25 % primerov pa sploh ne dobimo ustreznega materiala za postavitve diagnoze. Izjema so proliferativne displazije, pri katerih dobimo obilo celic, ker sta lahko hiperplastična oba sloja epitelija ali pa so pomnožene epiteljske enote lobulov. To dokazuje, da sama celularnost vzorca ni dovolj značilen znak, ki bi ga lahko uporabili za diagnosticiranje karcinoma.

Vzorec ABTI je običajno sestavljen iz skupin in disociiranih celic. Za karcinom sama velikost skupin pravzaprav ni toliko značilna kot je oblika skupin oz. način razporejanja celic in odnos med celicami v skupinah. Prekrivanje (nalaganje) celic v skupinah trodimenzionalnih oblik je ena najbolj značilnih lastnosti karcinoma v vzorcih ABTI (slika 1). Eden od razlogov za nalaganje celic je morda nebrzdana delitev malignih celic v omejenem prostoru, verjetno zaradi izgube kon-

taktne inhibicije oz. zaradi drugih še nepojasnjenih vzrokov. Pri pregledanih 263 karcinomi smo v 78 % našli tako velike kot tudi majhne skupine z izrazitim nalaganjem jeder. Prekrivanje jeder v skupinah je po naših izkušnjah eden od pomembnejših značilnosti karcinoma, vendar ga opažamo tudi pri benignih procesih, displazijah in fibroadenomih. Razlika med prekrivanjem celic v benignih procesih in v karcinomi je v tem, da je prekrivanje v karcinomi pravilo, pri benignih procesih pa le izjema. V vzorcih aspiracijskih biopsij karcinoma dojke so celice lahko urejene tudi v skupine, v katerih celice med seboj nimajo trdnega stika, verjetno zaradi morfoloških in biokemičnih sprememb. Tudi pri tem parametru so razlike med karcinomi in benignimi procesi samo kvantitativne in ne kvalitativne. Zelo redko vidimo pri karcinomu celice, razporejene v tako imenovano krpo z ravnimi robovi, ki je značilna za fibroadenom.

Disociirane celice najdemo pri karcinomu med različnimi skupinami, v 10 % vzorcev pa smo dobili izključno disociirane celice. Pri fibroadenomih je zelo veliko disociiranih celic, vendar so te večinoma stromalnega in mioepiteljskega izvora. Pri displazijah je odstotek disociiranih celic manjši kot pri fibroadenomih. Ker pa domnevamo, da na razporeditev celic v preparatu vpliva tudi način njegove priprave, lahko upoštevamo disociacijo samo kot pomožen diagnostični parameter.

Velikost celic je pri karcinomu različna tako v enem vzorcu kot med posameznimi vzorci. Ocenjevanje velikosti celic v vzorcu aspiracijske biopsije ni zanesljivo, ker v skupinah ne vidimo ostrih mej med posameznimi celicami, še posebej ne v skupinah, kjer se celice prekrivajo.

Za oceno biološkega potenciala nekega tumorja je zanesljivejša analiza jeder. Praviloma so jedra malignih celic večja od jeder celic, iz katerih se je razvil maligni tumor. Jedra celic karcinoma dojke so lahko nekajkrat večja od jeder normalnih celic, lahko pa so tudi majhna in jih po velikosti komaj ločimo od benignih jeder. V naši študiji smo imeli 53 karcinomov (20 %), v katerih smo našli majhna jedra, po velikosti enaka jedrom benignih celic.

Ta odstotek se ujema s podatki Zajička (9), ki je med invazivnimi duktalnimi karcinomi našel 21 % karcinomov z majhnimi jedri. Karcinomi z majhnimi jedri so od nekdaj vzbujali večjo pozornost, ker jih iz vzorcev aspiracijske biopsije težko pravilno diagnosticiramo. Drobnost celičnih karcinomov so v 70 % primerov vzrok za napačno negativno diagnozo (9).

Iz vzorca aspiracijske biopsije diagnosticiramo več karcinomov, kot bi pričakovali glede na

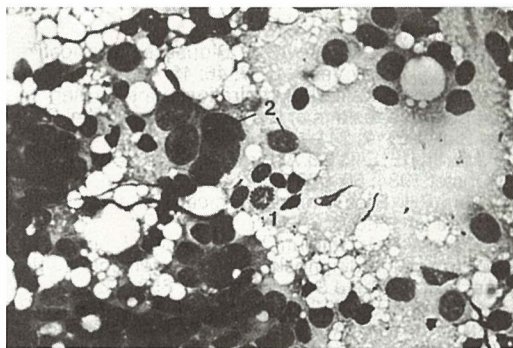
odstotek drobno celičnih karcinomov, ki po velikosti in obliki jeder posnemajo benigne lezije. V diagnostiki namreč ne upoštevamo izolirano le velikost jeder, ampak še druge parametre, kot npr. količino in strukturo kromatina, nukleole in še druge, že opisane parametre.

Najbolj značilna morfološka sprememba, ki jo opazimo pri maligni celici, je količina in struktura kromatina (slika 3). Naša analiza ni kvantitativna, ampak subjektivna primerjava kromatinske strukture med jedri benignih in malignih celic. Pri karcinomu se kromatinska struktura razlikuje v enem in še bolj v različnih vzorcih. V nekaterih jedrih vidimo mrežasto razporeditev, v drugih pa zrnato do grobo zrnato strukturo kromatina. Mrežasta razporeditev je bolj značilna za benigne procese, vendar jo najdemo tudi pri karcinomu. Pogosteje vidimo pri karcinomih zrnato in grobo zrnato strukturo kromatina. Zrnato strukturo najdemo tudi v fibroadenomih (19%), vendar zrnca niso nikoli tako groba kot pri karcinomu. Pri displazijah smo opazovali predvsem mrežasto razporejen kromatin; le v posameznih skupinah je nekoliko bolj zrnat. Pri benignih procesih dojke nikoli ne najdemo grobo zrnate strukture kromatina, ta je značilna le za karcinom.

Pri karcinomih le izjemoma najdemo majhne nukleole, večinoma so izrazito povečani in številnejši. V naši seriji smo jih našli približno v dveh tretjinah vzorcev. Pri fibroadenomih smo našli drobne, pravilno oblikovane nukleole v 16% vzorcev in v 14% displazij. Izrazito povečani in številnejši nukleoli so pri karcinomu dojke absoluten znak malignosti.

V tkivnih rezinah karcinoma dojke je število mitoz eden glavnih prognostičnih faktorjev (10). V vzorcih aspiracijskih biopsij, barvanih po metodi Giemsa, zelo redko vidimo mitoze. Zanesljivih podatkov o številu mitoz v vzorcih aspiracijskih biopsij nimamo. V naši skupini smo jih videli le pri 18%. Pri fibroadenomih in displazijah v naši skupini sicer nismo videli mitoz, vendar pa iz izkušenj vemo, da jih lahko najdemo tudi v vzorcih benignih procesov (slika 4). Zato menimo, da mitoze v vzorcih aspiracijskih biopsij procesov v dojki niso pomembni diagnostični kriterij.

Iz opazovanj s svetlobnim mikroskopom vemo, da se celica odziva na različne dražljaje z nespecifičnimi morfološkimi spremembami. Tudi pri neoplastičnih procesih, tako benignih kot malignih, kjer se spremenijo biološke lastnosti celične populacije, lahko najdemo spremembe, ki so si med seboj podobne. Zato imamo v citodiagnostiki suspektne izvide, ki se jim ne bomo mogli popolnoma izogniti. Z našo analizo



Slika 4 — Mitoza (1) in velike razlike v velikosti jeder (2) v fibroadenomiu. Aspiracijska biopsija, Giemsa, obj. 45x.

Fig. 4 — Fibroadenoma Mitozis (1), anisonucleosis (2). Aspiration biopsy, Giemsa obj. 45x.

smo potrdili že znane ugotovitve, da je tako pri malignih kot pri benignih tumorjih spekter morfoloških sprememb velik. Skrajna konca tega spektra se zelo razlikujeta, vmesne stopnje sprememb pa so si bolj ali manj podobne in se prekrivajo. Kljub temu, da nismo našli za karcinom specifičnih sprememb, nam kombinacija znakov omogoča, da v večini primerov pravilno diagnosticiramo karcinom. Za razlikovanje benignih procesov od malignih je najvažnejša struktura kromatina. Ker so razlike v razporeditvi kromatina majhne, so težje dostopne očesu, zato domnevamo, da bi bilo vredno najti za karcinom značilno razporeditev z računalniško analizo.

Izvleček

Z aspiracijsko biopsijo karcinoma dojke večinoma dobimo bogat celični vzorec. Celice so razporejene v skupine ali pa so disociirane. Celice so v nekaterih vzorcih zelo povečane in se razlikujejo po velikosti v posameznem in še bolj med različnimi vzorci. Jedra so prav tako večinoma povečana, polimorfna, vidna je anizonukleoza. Pri 20% vidimo drobna, pravilno oblikovana jedra, ki ne kažejo znakov malignosti. Najbolj značilni sta za karcinom količina in struktura kromatina. Nukleoli so včasih prisotni kot makronukleoli, včasih pa so drobni ali pa jih sploh ni. Mitoze so v jedrih redko prisotne.

Analiza fibroadenomov je pokazala, da tudi pri njih v približno 50% nahajamo bogat celični vzorec. Celice so razporejene v skupine in so disociirane. Pri displazijah običajno ne vidimo bogatega vzorca, celice pa so razporejene predvsem v manjših skupinah, redko so disociirane. Tudi pri benignih procesih so lahko vidne spremembe na jedrih: povečana jedra, anizonukleoza, hiperkromazija in poudarjeni nukleoli, le da je odstotek teh sprememb majhen in da so manj izražene kot pri karcinomih.

Slovnstvo

1. Golouh R, Us Krašovec M, Biopsijska diagnostika v onkologiji. *Zdrav Vestn* 1977; 46: 45—7.
2. Franzen S, Zajiček J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1968; 7: 241—62.
3. Martin HE, Ellis EB. Aspiration biopsy. *Surg Gynecol Obstet* 1934; 59: 578—89.
4. Leis PH. Breast niopsy indications and techniques. *Breast* 1980; 6: 2—6.
5. Ulanow RM, Galblum L, Canter JW. Fine needle aspiration in the diagnosis and management of solid breast lesions. *Am J Surg* 1984; 148: 653—7.
6. Us Krašovec M, Golouh R, Lamovec J, Mavec P, Novak J, Pogačnik A. Aspiracijskabiopsija pri tumorjih dojke. Onkološki inštitut, Ljubljana 1980.
7. Wanebo HJ, Feldman PS, Wilhelm MC, Covell JL, Binns RL. Fine needle aspiration cytology in lieu of open biopsy in management of primary breast cancer. *Ann Surg* 1984; 199: 569—79.
8. Schöndorf H. Aspiration cytology of the breast. Saunders, Philadelphia 1978.
9. Zajiček J. Aspiration biopsy cytology. Part I: Cytology of supradiaphragmatic organs. Monographs in clinical cytology. Karger, Basel, 1974: 136—94.
10. Wallgren A, Zajiček J. The prognostic value of the aspiration biopsy smear in mammary carcinoma. *Acta Cytol* 1976; 20: 479—85.

Naslov avtorja: Dr. Ana Pogačnik, dr. med., Onkološki inštitut v Ljubljani, Zaloška 2, 61105 Ljubljana

ROTOP Tehnecijum-99 m **MYOSPECT** -DPO-preparat za miokard - perfuzionu dijagnostiku



*Prolom u
oblasti
scintigrafije srca*

MYOSPECT je novi dijagnostički radio-farmakon.

On omogućuje efikasno korišćenje povoljnih svojstava preparata Tehnecijum-99 m u nuklearno-medicinskom ispitivanju perfuzije srca.

Karakteristike :

- niski troškovi i svakodnevna raspoloživost
- dobra stabilnost in vitro
- brzo upijanje u srca
- brzi krvni klirens
- kratko vreme upijanja

Imanentna svojstva MYOSPECT-a pružaju mogućnost trigerovanja.

Time je MYOSPECT radio-farmakon po izboru za SPECT-studije sa snažnim iskazom bez superpozicije slika optimalne oštine.

 **isocommerz**

VEB Außenhandel- und Binnenhandelsbetrieb
Robert-Rössle-Straße 10
Berlin
DDR - 1115



NYCOMED
Contrast Media

Periferna i visceralna arteriografija

OMNIPAQUE™

joheksol

neionsko kontrastno
sredstvo
gotovo za upotrebu

GLAVNE PREDNOSTI OMNIPAQUEA
U PERIFERNOJ I VISCERALNOJ
ARTERIOGRAFIJI

dobra opća podnošljivost

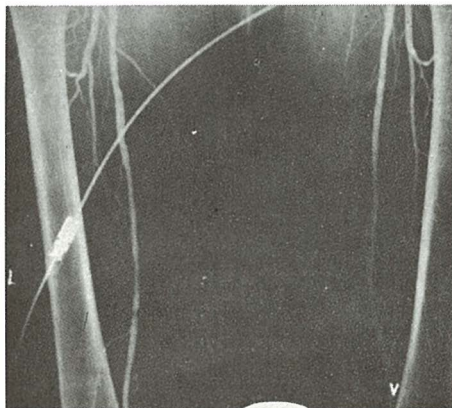
nikakvi ili klinički beznačajni učinci na
hemodinamičke i kardiovaskularne
parametre

značajno smanjena učestalost i težina
subjektivnih reakcija bolesnika u
usporedbi s konvencionalnim ionskim
kontrastnim sredstvima

nikakav učinak na enzime jetre i
gušterače

izuzetno rijetka pojava
alergijskih reakcija

visokokvalitetni angiogrami



**IZ NYEGAARDA - INOVATORA U
PODRUČJU KONTRASTNIH
SREDSTAVA**

Omnipaque je zaštićeno ime.

SIGURNIJE KONTRASTNO SREDSTVO U RADIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI

Proizvođač Nycomed A/S Oslo, Norveška

**Isključiva prava prodaje u Jugoslaviji ima firma
M. R. LECLERC & CO. Schaffhausen/Švicarska.**

**Zastupstvo za Jugoslaviju ima:
REPLEK-MAKEDONIJA,
91000 Skopje, Jurij Gagarin b.b., 091/237-266, 237-272.**

**POSLEDICE ZDRAVLJENJA RABDOMIOSARKOMA UHLJA PRI OTROKU —
PRIKAZ PRIMERA**

**THE SIDE—EFFECTS OF TREATMENT FOR RHABDOMYOSARCOMA OF THE EAR
IN A CHILD — CASE PRESENTATION**

Petrič G, Rihar K, Cvetko B, Jereb B

Abstract — A patient successfully treated at the age of 10 in 1984 for embryonal rhabdomyosarcoma of the left outer ear with metastases to regional lymph nodes is reported. Twelve years after radical surgery, irradiation and chemotherapy the sequellae are: cosmetic defect, latent hypothyroidism and slightly neurotic personality. The adolescent is well socialized, but has despite a high IQ difficulties with learning due to organic brain damage and neurotic changes.

UDC: 616.28-006.364.04-053.2

Key words: ear neoplasms, rhabdomyosarcoma, child

Case report

Radiol lugosl 1989; 23: 275—8

Uvod — Rezultati zdravljenja tumorjev otrok so se z uvedbo kemoterapije v zadnjih 20 letih močno izboljšali (1, 2). Vse več je otrok, ki odrastejo po tem, ko so bili v dobi otroštva zdravljeni zaradi tumorja. Ker je bilo v prvih letih zdravljenje s kemoterapevtiki usmerjeno predvsem v to, da bi se bolnik pozdravil, in so bila zato vsa sredstva uporabljena agresivno, pri tako zdravljenih otrocih sedaj več let po zdravljenju zaznavamo pozne posledice učinkovanja zdravil (3, 4, 5, 6).

Vse več je poročil, ki opisujejo take kasne posledice pri otrocih, vendar je na tem področju še vedno dosti nejasnosti in neznanega. Ob primeru bolnika, ki se je v starosti 10 let zdravil zaradi embrionalnega rhabdomiosarkoma levega uhlja z metastazo v bezgavki na vratu, želimo prikazati možne kasne posledice zdravljenja malignega tumorja v otroški dobi.

Dvanajst let po zdravljenju smo bolnika ponovno pregledali ter opravili laboratorijske preiskave z oceno njegovega hormonskega in psihosocialnega stanja. V novejšem obdobju, ko se bolj zavedamo rizika poznih posledic zdravljenja, pričenjamo bolj konzervativno, pa kljub temu uspešno, zdraviti te otroke po tako imenovanem multidisciplinarnem pristopu s konzervativno kirurgijo, obsevanjem z nižjimi dozami in z adjuvantno kemoterapijo (7).

Primer bolnika — Deset-letni bolnik je bil 6. novembra 1974 poslan v Onkološki inštitut v Ljubljani zaradi pooperativnega obsevanja iz Maribora, kjer je bil operiran zaradi nekaj mesecev obstajajoče, bradavici podobne tvorbe na levem uhlju in zaradi en mesec obstoječe povečane bezgavke ob levem mastoidu.

Tumor je bil kirurško odstranjen in bezgavke radikalno odstranjene. Histološki izvid je pokazal, da gre za embrionalni rhabdomiosarkom z metastazami v regionalnih bezgavkah.

V Onkološkem inštitutu je bil bolnik pooperativno obsevan na Co⁶⁰ aparatu in to od 6. 11. 1974 pa do 28. 11. 1974, ko je bilo obsevanje predela levega uhlja in bezgavke na vratu prekinjano zaradi močnega radiodermatitisa. Do takrat je prejel 3400 rad, obsevan je bil 5-krat tedensko po 200 rad dnevno. Obsevanje je nadaljeval v času od 16. 12. 1974 do 25. 1. 1975 po istem režimu do skupne doze 6000 rad.

Po končanem obsevanju je bila bolniku predpisana za obdobje dveh let adjuvantna kemoterapija po shemi VAC (Vincristin, Actinomycin in Endoksan) do februarja 1977.

Med zdravljenjem je aprila 1975 prebolel akutno lokalno vnetje — celulitis, ki se je po antibiotični terapiji popravil. Potem je hodil na redne kontrolne preglede, na katerih smo vedno



Slika 1 — Predel tumorja 12 let po operaciji in obsevanju. Vidna atrofija, fibroza mehkih tkiv in epilirane kože s teleangiektazijami.

Fig. 1 — Tumor area 12 years after surgery and irradiation. Visible atrophy, fibrosis of the soft tissue in the epilated skin with teleangiectasias.

zapažali v obsevanem področju atrofično depigmentirano kožo s teleangiektazijami, s fibrozo mehkih tkiv s supraklavikularnem področju in na spodnjem delu vratu. Tudi sluznica na levi strani nazofarinksa je bila rahlo atrofična s teleangiektazijami, vendar bolnik hujših težav ni navajal. Zaradi kontrakture na levi strani vratu v operacijskem predelu in kjer je bila tudi fibroza po obsevanju, je hodil na fizikalno terapijo in masažo (slika 1).

Leta 1980 je rentgenolog opazil sumljive metastaze v levem hilus pljuč. Ponovni kontrolni rtg pregled tega ni potrdil in bolnik je bil ves čas brez recidiva bolezni.

Bolnika smo 27. 3. 1986 pregledali v Onkološkem inštitutu zaradi klinične evaluacije kasnih posledic zdravljenja pred 12 leti.

Takrat, ko se je zdravil, ga ni zanimalo, zakaj je v bolnici. Ne spomni se, da bi ga kaj prav posebno prizadelo, razen da je nenadoma opazil, da mu izpadajo lasje. Prva izkušnja s tem je bila prav huda. Sedel je v vlaku, prijel se je za lase, ki so mu ostali v roki. Pred tem mu nihče ni povedal, da mu lahko lasje odpadejo, zato se je tega hudo ustrašil in se je bal, da se bo zgodilo še kaj hujšega. V glavnem ga ni takrat nihče obvestil niti o naravi bolezni, niti o tem, kakšne posledice bi zdravljenje lahko imelo. Ko je bil star kakih 14 let, je začel sam premišljevat, zakaj je bil zdravljen. Ugotovil je, da obsevajo maligne tumorje, in je iz tega sklepal, da je imel maligno bolezen. Takrat je prvič pomislil, da bi lahko zaradi te bolezni tudi umrl. Razumel je, da se ravno zaradi tega niso z njim nikdar pogovarjali, ker so mislili, da bo umrl. V letih svoje pubertete, od takrat naprej pa do pred kratkim, je bil hudo »zamoren«. V osnovni šoli nekako ni imel težav, pozneje pa. Ostajal je sam doma, ni zahajal veliko v družbo in če so gledali vanj, je vedno mislil, da strmijo v njegovo levo stran obraza, kjer je bil obsevan.

Po srednji šoli, ki jo je dokaj uspešno končal, se je vpisal na univerzo. Približno polovico študija je končal, potem pa mu ni šlo več. Ustavilo se je pri spominu. Opazil je, da si stvari ne zapomni več. Matematiko je še vedno lahko delal, ker jo je razumel. Tistega, česar se je moral naučiti po spominu, pa ni mogel osvojiti ali pa je takoj pozabil. Ker mu študij ni šel in ker se mu je ustavilo, so starši vse bolj pritiskali nanj. Bil je vedno bolj nervozen. Ostajal je doma in se samo učil. Ni šel več v družbo in stvar se ni nikamor pomaknila, le vedno slabše je bilo. Sedaj se je odločil, da bo šel v službo in bo morda kdaj pozneje, ko se bo umiril, začel spet študirati.

S starši se dobro razume, tudi z bratom, ki je 4 leta mlajši. Družbe trenutno nima. Precej jo je

izgubil s tem, ko je opustil študij. Vendar drugače nima težav, hitro dobi prijatelje in hitro tudi pride v kontakt z okolico.

Pri oceni funkcije žleze ščitnice ne najdemo nobenih anamnestičnih podatkov za hipotirozo, razen seveda podatka, da mu je zmožnost koncentracije slabša in da mu peša spomin. Prehranjen ni preveč, prebava je v redu. Edemov ni, koža je bolj suha, hladna, zebe ga ne posebno rado, vendar se bolje počuti v bolj zakurjeni sobi kot manj.

Laboratorijski izvidi so pokazali nekoliko zvišane vrednosti TSH-tirotropni hormon (2,2 ml E/1) po stimulaciji s TRH — sproščujočim hormonom ščitnice pa (27,1 ml E/1), T-3 (trijodtirozin) nekoliko nižji (1,74 n mol/l), T-4 (tiroksin) 94 n mol/l.

Diskusija — Pri našem bolniku smo pri psihosociološki oceni ugotovili nevrotsko komponento, ki verjetno kljub visokemu inteligenčnemu kvocientu vpliva na to, da rezultati njegovega študija in tudi poklic ne odgovarjajo njegovim inteligenčnim sposobnostim.

V koliko je ta nevrotska komponenta prisotna in v njem morda že od začetka življenja in v koliko je posledica zdravljenja, je danes težko oceniti. Razlogov je pa lahko več.

Možno je, da je strah pred smrtjo, ki ga je ob času zdravljenja otrok občutil in ga sedaj opisuje, zapustil trajne posledice. Vprašanje, koliko informirati otroka o bolezni in na kakšen način, je pri tako težavnem in dolgotrajnem zdravljenju prav gotovo hudo problematično. Nujno pa je, da si zdravnik, ki otroka zdravi in se z njim ukvarja, pridobi njegovo zaupanje, mu razloži stvari, katerih otrok ne razume in mu pove, zakaj so potrebne injekcije, obsevanje in drugi terapevtski postopki. Na vsak način pa se posvetujemo s starši, vendar ne smemo prepustiti vse teže informiranja njim. Dostikrat so starši komaj sposobni nositi breme otrokove bolezni in so preveč prestrašeni in zaskrbljeni, tako da njihovo posredovanje informacije otroku ni vedno najbolj ustrezno.

Slab fizični izgled je otroku zlasti v času odraščanja lahko ovira pri njegovem uveljavljanju v družbi. Posledice agresivne terapije, ki ga je sicer ozdravila zelo malignega tumorja, so mnogokrat dokaj očitne. V zadnjem času je naše zdravljenje dosti bolj konzervativno, kadar uporabljamo vse tri metode: kirurgijo, obsevanje in kemoterapijo. Zato se srečujemo z dosti manjšim številom primerov kasnih posledic. Pred 15 leti nismo bili dovolj poučeni o kombiniranem učinku kemoterapije in obsevanja, niti o njunem učinkovanju na zdrava tkiva. Nismo vedeli,

kakšne bodo posledice, na drugi strani pa nismo bili prepričani o tem, ali je kemoterapija tudi lokalno, v kombinaciji z obsevanjem tako učinkovita, da bi lahko obsevalno dozo zmanjšali. Izkušnje zadnjih 15 let pa so pokazale, da je temu tako.

Ena zelo pogostnih komplikacij, ki spremlja obsevanje vratnega predela, torej ščitnice, je hipotiroza. Pogostnost, pa tudi intenziteta te pozne spremembe narašča s časom. Vsi bolniki, ki smo jim obevali vratni predel, so izpostavljeni riziku hipotiroze, zato je treba redno kontrolirati in po potrebi substituirati deficitno funkcijo ščitnice.

Ne nazadnje so spremembe v možganih vidne na CT in EEG-ju, ki povzročajo lahko bolniku določene težave. Abnormni EEG in težave s spominom bi bile morda lahko posledica organskih sprememb po obsevanju temporalnega režnja možgan.

Čeprav nimamo sredstev, s katerimi bi te pozne posledice lahko zdravili, bomo morda bolniku le pomagali s pogostejšimi pogovori ter s hormonskim substitucijskim zdravljenjem. Vsekakor moramo na posledice zdravljenja misliti vselej že takrat, ko dobimo bolnike v začetno zdravljenje. Že takrat pomislimo, da je odločanje o njihovi bolezni morda bistvenega pomena za vse njihovo življenje, da fizične posledice zdravljenja lahko vplivajo na kvaliteto življenja, da je treba redno kontrolirati bolnikov endokrini status in mu nadomestiti vse tisto, kar je pomanjkljivo. Danes se rezultati zdravljenja malignih tumorjev pri otrocih ne izražajo več samo s krivuljami preživetja, ki so dramatično porasle zadnjih 15 let, ampak se na rezultate v smislu preživetja gleda le še v korelaciji s komplikacijami, predvsem poznimi (8).

Izvleček

Prikazan je primer bolnika, ki je bil leta 1974, ko je bil star 10 let, uspešno zdravljen zaradi rabdomyosarkoma levega uhlja z metastazami v bezgavkah na vratu.

Dvanajst let po zdravljenju so bile ugotovljene posledice operacije, obsevanja in kemoterapije. Lokalne posledice so kozmetičnega značaja, prisotna je latentna hipotiroza in nakazana nevrolška osebnost. Mladenič je dobro socializiran, vendar ima kljub visokemu inteligenčnemu kvocientu težave pri učenju zaradi organskih možganskih in nevrotičnih motenj.

Literatura

1. Jereb B, Ghavimi F, Exelby P, Zang E. Local control of embryonal rhabdomyosarcoma in children by radiation therapy when combined with chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 5: 827—33.
2. Jereb B, Haik BG, Ong R, Ghavimi F. Parameningeal rhabdomyosarcoma (including the orbit); results of orbital irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 2057—65.
3. Tefft M, Lattin PB, Jereb B et al. Acute and late effects on normal tissues following combined chemo-

and radiotherapy for childhood rhabdomyosarcoma and Ewing's sarcoma. *Cancer* 1976; 37: 1201—13.

4. Bajorunas DR, Ghavimi F, Jereb B, Sonenberg M. Endocrine sequelae of antineoplastic therapy in childhood head and neck malignancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 329—35.

5. Zwitter M, Benedik M, Petrič J. Kasne posledice obsevanja in kemoterapije pri otroku. *Med Razgl* 1981; 20: 279—91.

6. Nesbit ME Jr, ed. Late effects in successfully treated children with cancer. London: Saunders, 1985.

7. Jereb B, Petrič J, Mihevc N. Multidisciplinarno zdravljenje sarkomov pri otrocih. *Med Razgl* 1986; 25: Suppl 4: 245—54.

8. Teta MJ, Del Po MC, Kasl SV, Meigs JW, Myers MH, Mulvihill JJ. Psychosocial consequences of childhood and adolescent cancer survival. *J Chron Dis* 1986; 39: 751—9.

Naslov avtorja: Gabrijela Petrič, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61105 Ljubljana.



emona commerce
tozd globus

61000 Ljubljana, šmartinska 130
telex: 31-205 yu emona, telefax: (061) 445-707

Dejavnost TOZD Globus je izvoz in uvoz, zastopanje tujih firm, industrijska kooperacija, konsignacijska skladišča in posredovanje v zunanjetrgovinskem prometu.

TREATMENT OF REFRACTORY MYELOMA WITH HUMAN LEUKOCYTE INTERFERON ALPHA IN COMBINATION WITH HALF BODY IRRADIATION AND MELPHALAN — A CASE PRESENTATION

Plesničar A, Petrič G, Zwitter M, Jereb B

Abstract — A female patient with refractory myeloma progressing during third line chemotherapy, was treated with human leukocyte interferon in combination with half body irradiation and melphalan. After an objective response the disease has stabilized during 18 months from the start of the treatment. The combination of human leukocyte interferon and half body irradiation, together with chemotherapeutic agents, seems to be an encouraging approach to treatment of advanced refractory myeloma.

UDC: 616-006.448-08

Key words: myeloma-therapy, interferon type I, radiotherapy, melphalan

Case report

Radiol lugosl 1989; 23: 279—81

Introduction — Survival of patients with multiple myeloma has improved with the introduction of alkylating agents (usually melphalan or cyclophosphamide) and better supportive care. It has improved from a median of 7 months in the 1950 s to about 30 months at present (1). Nevertheless, in about 30 % to 50 % of patients we do not achieve a response with first treatment, and all of those who initially respond to standard treatment finally experience relapse. Reinduction therapy usually is of no effect (2, 3).

Options for patients with advanced and/or refractory myeloma include treatment with interferon or with systemic radiotherapy. Results of interferon therapy published in the late 1970 s and in the early 1980 s showed response rates between 8 % and 33 %. No clear difference in response rate was observed in patients with previously treated or untreated myeloma. The duration of response varied, from 1 to 25+ months (2, 4, 5). Whole body irradiation (WBI) and half body irradiation (HBI) have been used in the treatment of refractory myeloma since 1942. Relief of pain was reported in nearly all and objective responses in approximately one third of patients. The median survival of patients treated with WBI was 13 months and it was 11 months in patients treated with HBI (2, 6).

We report here on a female patient with multiple myeloma with progression of the disease during third line chemotherapy. She was then successfully treated with a combination of human leukocyte interferon alpha (HLI-alpha), HBI and melphalan.

Methods — To identify the M-component in serum and in concentrated urine immune fixation after agarose electrophoresis was used. Serum albumin, alpha 1, alpha 2, beta and gamma globulin concentrations were determined by protein electrophoresis on celogel. Serum immunoglobulin (IgG, IgA, IgM) concentrations were determined immunochemically with laser nephelometry or with radial immunodiffusion. Bone marrow specimens were obtained by aspiration biopsies, plasma cells were determined according to the method described by Rohr (7).

The patient's disease was staged according to the system proposed by Durie and Salmon (8), clinical response was defined according to the criteria proposed by the Committee of the Chronic Leukemia Myeloma Task Force. For an »objective response« to therapy at least one of the following criteria has to be fulfilled: (a) > 50 % reduction in serum M-protein concentrations; (b) > 50 % reduction in urinary M-protein excre-

tion; (c) 50% decrease in cross-sectional area of a plasmacytoma; or (d) recalcification of bone lesions without development of new lesions.

HLI-alpha was supplied by Immunological Institute, Zagreb, Yugoslavia. It was given by intramuscular injection diluted in 5 milliliter distilled water. HBIs were delivered from a Cobalt source (Theratron 80, AECL), no shielding was used.

Case history — In September 1984 a 55 years old female was admitted to the Institute of Oncology, Ljubljana, Yugoslavia, because of 2 months long severe back pain, fever and weight loss. The results of the laboratory tests made at the time of admission are shown in Table 1. IgG kappa was identified as serum M-protein, no

Bence-Jones protein was found in urine. Bone marrow aspirate examination showed 113 plasma cells and 37 erythroblasts. Skeletal X-rays revealed osteolytic lesions in the skull, ribs, pelvis and spine. Her disease was staged as III A.

Primary treatment consisted of systemic chemotherapy with melphalan and corticosteroids, irradiation of painful sites and HBI of 500 cGy to the upper and 300 cGy to the lower half of the body after 6 weeks interval. There was no objective response. In July 1986, 7 months after primary treatment, progression of the disease was observed. After treatment with cyclophosphamide, vincristine and corticosteroids, and then with third line chemotherapy consisting of vincristine, BCNU, adriamycin and corticosteroids (VBAP) the disease progressed continuously. After the third cycle of VBAP in July 1987 the patient was bedridden, with debilitating pain in the back and in both hips. Her performance status was 30% according to Karnofsky scale. The treatment with intramuscular injections of $2,8 \times 10^6$ IU of HLI-alpha three times weekly was started. In the first and in the second week of treatment with HLI-alpha, the patient was additionally treated with HBI of the lower half of the body, each time with 250 cGy. No immediate side effects were noticed and pain relief occurred. In november 1987, after 3 months of continuous treatment with HLI-alpha toxic side effects were observed: Nausea, diarrheas, insomnia and fever. Therefore, HLI-alpha was given intermittently and combined with melphalan. Every 4 to 6 weeks the patient receives 2×10^6 IU of HLI-alpha for three days and then continues with melphalan in standard doses for four days.

Tests	Results	Normal values
E.S.R. (mm/h)	80	0—15
Hb (g/L)	104	120—140
White cells ($\times 10^9/L$)	5.4	4.0—10.0
Thrombocytes ($\times 10^9/L$)	250	140—340
Serum albumin (g/L)	30.5	35—50
Serum alpha 1 globulin (g/L)	5.9	1.6—3.4
Serum alpha 2 globulin (g/L)	5.4	4.5—8.5
Serum beta globulin (g/L)	11.4	5.4—10.0
Serum gamma globulin (g/L)	30.9	9.1—17.0
Serum IgG (g/L)	38.53	7.6—20.0
Serum IgA (g/L)	1.22	1.15—4.0
Serum IgM (g/L)	0.51	0.8—2.5
Serum creatinine (micromol/L)	68	71—106
Serum calcium (mmol/L)	2.5	2.1—2.6

Abbreviations:

E.S.R.: Erythrocyte sedimentation rate

Hb: Hemoglobin

Table 1 — Laboratory findings at the time of the first admission

Tests	Months after the start of the treatment with HLI-alpha, HBI and M										
	0	1	3	4	6	8	10	12	14	16	18
E.S.R.	36	—	65	65	77	65	57	44	53	33	48
Hb	115	126	101	115	109	108	112	121	121	133	140
White cells	4.6	4.4	2.6	3.1	2.6	4.3	3.7	3.2	2.3	2.8	3.1
Thrombocytes	287	257	242	232	177	176	193	234	225	257	299
Serum albumin	38.2	36.2	34.5	—	40.0	43.8	—	47.18	—	—	—
Serum IgG	22.62	—	25.84	—	24.31	25.42	21.64	—	25.68	—	—
Serum IgA	0.8	—	1.41	—	1.17	1.38	1.18	—	1.51	—	—
Serum IgM	0.36	—	0.66	—	0.78	0.69	0.65	—	0.79	—	—
Serum creatinine	92	77	104	—	—	92	104	106	—	—	—
Serum calcium	2.4	—	2.1	—	2.6	2.3	2.4	—	2.3	—	—
Myelogram											
Erythroblasts (cells/100L)	10	—	46	—	—	—	51.5	—	—	—	—
Plasma cells (cells/100L)	9	—	8	—	—	—	13	—	—	—	—

Abbreviations:

E.S.R.: Erythrocyte sedimentation rate

Hb: Hemoglobin

L: Leukopoietic cells

HLI-alpha: Human leukocyte interferon alpha

HBI: Half body irradiation

M: Melphalan

Table 2 — Laboratory findings after the start of the treatment with HLI-alpha and HBI (first three months) and later with HLI-alpha and M. For units and normal values see Table 1

In 18 months since the start of treatment with HLI-alpha in combination with HBI and melphalan objective response has been achieved. Remineralisation of the bone lesions in the pelvis was noticed in may 1988 and has continued until present. Both IgA and IgM have reached nearly normal levels and the results of other tests have improved (Table 2). Performance status has improved to 60%. The patient now walks with sticks and is hospitalized only during the applications of HLI-alpha and melphalan.

Discussion — After unsuccessful treatment with three different combinations of chemotherapy clinical response and stabilisation of multiple myeloma were achieved in our patient with HLI-alpha, HBI and melphalan. This remission is at present stable for 18 months, and the patient is alive 54 months from diagnosis. The results of treatment of refractory multiple myeloma with sequential HBI alone or HLI-alpha alone reported earlier, have not been very encouraging, the response rates were low and the durations of remissions short (2, 4, 5, 6). In our patient, in whom remission was achieved, the duration of the stable condition is longer than in similar patients treated with interferon or sequential HBI alone (10, 11). Even a change from progression to a static state has been considered a result (12). There is evidence for interferon to enhance the effect of irradiation as well as the effect of different chemotherapeutic agents (13, 14). It is therefore possible that treatment with combination of HLI-alpha, sequential HBI and melphalan in a larger group of patients with multiple myeloma would result in better remission rates and longer duration of remissions.

Povzetek

ZDRAVLJENJE REFRAKTARNEGA MIELOMA S HUMANIM LEVKOCITNIM INTERFERONOM ALFA V KOMBINACIJI Z OBSEVANJEM POLOVICE CELEGA TELESA IN MELFALANOM — PRIKAZ PRIMERA

Pri bolnici z refraktarnim mielomom je bolezen napredovala med zdravljenjem s sistemsko kemoterapijo tretjega reda. Zdravili smo jo s humanim levkocitnim interferonom alfa v kombinaciji z obsevanjem polovice celega telesa in melfalanom. Po objektivnem odgovoru je v 18 mesecih od začetka zdravljenja nastopila stabilizacija bolezni. Kombinacija humanega levkocitnega

interferona z obsevanjem polovice telesa in melfalanom najverjetneje predstavlja nov možen način zdravljenja napredovalega refraktarnega mieloma.

References

1. Bergsagel DE. Use a gentle approach for refractory myeloma patients. *J Clin Oncol* 1988; 6: 757—8.
2. Buzaid AC, Durie BGM. Management of refractory myeloma: A review. *J Clin Oncol* 1988; 6: 889—905.
3. Zaniboni A, Simoncini E, Marpicati P, Montini E, Rossi G, Marini G. Peptichemio, teniposide and high-dose dexamethasone: A new active combination for relapsing and refractory multiple myeloma. A pilot study. *Anticancer Res* 1988; 8: 125—8.
4. Mellstedt H, Åhre A, Björkholm M, Holm G, Johansson B, Strander H. Interferon therapy in myelomatosis. *Lancet* 1979; 1: 245—7.
5. Ohno R. Interferon in the treatment of multiple myeloma. *Int J Cancer* 1987; Suppl 1: 14—20.
6. Rostom AY. A review of the place of radiotherapy in myeloma with emphasis on whole body irradiation. *Hematol Oncol* 1988; 6: 193—8.
7. Rohr K. Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1960.
8. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36: 842—54.
9. Chronic Leukemia and Myeloma Task Force. Proposed guidelines for clinical studies. *Cancer Chemother Rep* 1973; 4: 145—58.
10. Åhre A, Björkholm M, Mellstedt H, Brenning G, Engstedt L, Gahrton G, Gyllenhammar H, Holm G, Johansson B, Järnmark M, Karnström L, Killander A, Lerner R, Lockner D, Lönnqvist B, Nilsson B, Simonsson B, Stalfelt AM, Strander H, Svedmyr E, Wadman B, Wedelin C. Human leukocyte interferon and intermittent high-dose melphalan-prednisone administration in the treatment of multiple myeloma: A randomized clinical trial from the Myeloma Group of Central Sweden. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 1331—8.
11. Jacobs P, le Roux I, King HS. Sequential half-body irradiation as salvage therapy in chemotherapy resistant multiple myeloma. *Am J Clin Oncol* 1988; 2: 104—9.
12. Waldenström J. Some reflections on myeloma. *Scand J Haematol* 1985; 35: 4—9.
13. Torrisi J, Berg C, Bonnem E, Dritschilo A. The combined use of interferon and radiotherapy in cancer management. *Semin Oncol* 1986; 13 (Suppl 2): 78—83.
14. Cooper MR, Fefer A, Thompson J, Case DC, Kempf R, Sacher R, Neefe J, Bickers J, Scarffe JH, Spiegel R, Bonnem E. Alpha-2-interferon/melphalan/prednisone in previously untreated patients with multiple myeloma: A phase I—II trial. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 473—6.

Author's adress: Plesničar A, MD, The Institute of Oncology, 61000 Ljubljana, Zaloška c. 2.



KOT, TOVARNA KOVINSKEGA OKOVJA p. o.

61211 Ljubljana-šmartno
kajakaška c. 40

tel.: (061) 59-164, 59-266, 59-284, 59-274

telex: 31 786 kotlj yu

telegram: kot Ljubljana

železniška postaja: vižmarje

tekoči račun pri LB Ljubljana 50104-601-26357

BURKITTOV LIMFOM — PRIKAZ PRIMERA

BURKITT'S LYMPHOMA — A CASE REPORT

Tomšič R, Vodnik-Cerar A, Mihevc N, Jereb B

Abstract — The article presents the case of a 23-year-old man, treated at the Institute of Oncology in Ljubljana for disseminated Burkitt's lymphoma of the upper jaw. He received multidrug chemotherapy and irradiation. After an excellent initial response, two months from the beginning of treatment the disease relapsed in the bone marrow and central nervous system. He died five months after the beginning of treatment. If he had been treated at an early stage, his chance for cure would have been more than 50 %, while in patients with this advanced stage, cures are very rare.

Tomšič R, Vodnik-Cerar A, Mihevc N, Jereb B

UDC: 616-006.441-07-08

Key words: Burkitt's lymphoma

Case report

Radiol lugosl 1989; 23: 283—7

Uvod — Leta 1958 je angleški kirurg Denis Burkitt v času svojega delovanja v Ugandi prvič opisal zelo pogost tumor pri otrocih, ki je običajno prizadel zgornjo čeljust, pri tretjini bolnikov pa se je pojavljal tudi v trebuhu (1).

Zaradi svojih posebnih citoloških in histoloških posebnosti se ta tumor od leta 1963 imenuje po avtorju, ki ga je prvi opisal, Burkittov limfom (BL).

Histogeneza tega tumorja še ni jasna, vendar obstaja teorija, da nastane iz celic limfnih foliklov. Za to obstajajo tudi morfološki in imunološki dokazi. Iz tega razloga je bil izločen iz skupine limfoblastnih limfomov in ga obravnavamo kot posebno enoto v okviru malignih limfomov Kielske klasifikacije (2). Glede na to, da obstajajo razlike med boleznijo, ki se endemično pojavlja v Afriki, in med sporadičnimi primeri drugje po svetu, ločimo BL in limfom Burkittovega tipa. Za BL je značilno, da se pojavlja predvsem v Afriki, najpogosteje prizadene čeljust in je v približno 90 % povezan z Epstein Barrovim virusom, medtem ko se limfom Burkittovega tipa pojavlja predvsem v Evropi in Ameriki in prizadene najpogosteje organe v trebušni votlini; z Epstein Barrovim virusom je povezan v manj kot 5 %.

Pri nas je ta limfom redka bolezen, prvi pa jo je leta 1970 opisal Ferluga s sod. (3).

Ker je BL sistemska bolezen in so tumorske celice zelo občutljive za citostatska zdravila, je terapija izbora kemoterapija. Če začnemo zdraviti dovolj zgodaj, je bolezen potencialno ozdravljiva. Uspešnost zdravljenja pa je odvisna

— od razširjenosti bolezni (z omejeno boleznijo preživi 2 leti okrog 80 %, z razširjeno pa okrog 20 %),

— od starosti bolnika (pri otrocih je preživetje boljše kot pri odraslih),

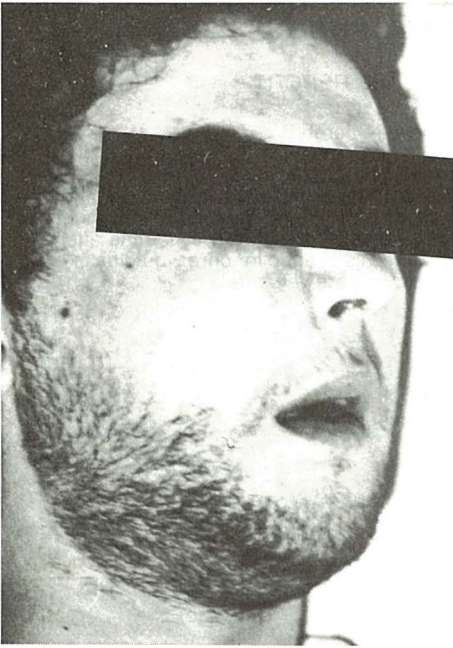
— od odgovora na začetno zdravljenje.

V nadaljevanju želimo prikazati primer mladega bolnika, pri katerem je bila bolezen že razširjena. Z začetnim zdravljenjem smo dosegli odličen uspeh, kljub temu pa je bolnik po petih mesecih umrl.

Opis primera — B. D. (štev. popisa 5/85), 23-letni bolnik iz Sarajeva, je bil vedno zdrav. V družini ni bilo rakavih bolezni.

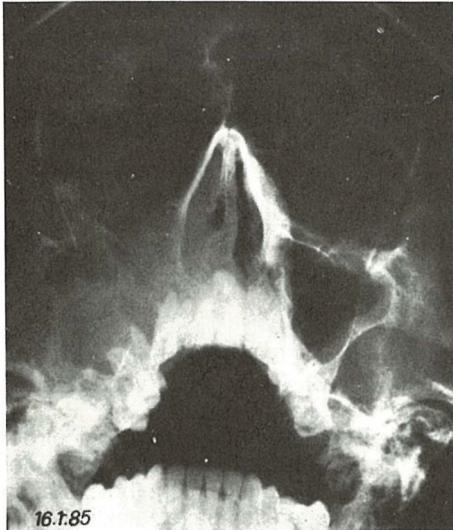
Zbolel je jeseni leta 1984, ko so ga začeli boleti zobje. Čez mesec dni so mu izdrli zob v desni zgornji čeljusti. Kljub temu se je bolečina stopnjevala, desna stran lica pa je zatekla. Bolnik je začel videti dvojno, na trebuhu je opazil dve bublici.

V Sarajevu so mu odvzeli košček tkiva iz desnega maksilarnega sinusa. Menili so, da gre za



Slika 1 — Slika bolnika ob sprejemu. Vidna je obsežna deformacija obraza zaradi otekline in tumorja desnega lica, ki je segal do spodnje čeljusti in na zgornjem delu močno izrival zrklo.

Fig. 1 — The patient before treatment. Tumor of the right cheek, causing deformity of the face and protrusion of the eye.



Slika 2 — Rtg slika obnosnih votlin: destrukcija desnega maksilarnega sinusa z okolnim skeletom.

Fig. 2 — Destruction of the right maxillary sinus and surrounding facial bones.

limfosarkom ali za nediferenciran epitelijski tumor. Želel se je zdraviti v Ljubljani. Na ORL kliniki UKC v Ljubljani so ponovno napravili ekscizijo, ki je pokazala, da gre za ne-Hodgkinov limfom, visoke stopnje malignosti Burkittovega tipa.

Januarja 1985 je bil premeščen v ljubljanski Onkološki inštitut. Ob sprejemu je bil močno prizadet, shujšan, s hudim glavobolom in obsežno iznakaženostjo obraza (slika 1).

Pri kliničnem pregledu smo našli še dve podkožni tvorbi na trebuhu, velikosti 2 cm.

Še vedno smo ugotavljali dvojni vid, nevrološka preiskava pa ni pokazala znakov prizadetosti osrednjega živčevja. Zvišane so bile vrednosti sedimentacije, bakra in laktat-dehidrogenaze (LDH). Rentgenska preiskava obnosnih votlin (slika 2) je pokazala obsežno osteolizo desnega maksilarnega sinusa, ki je zajemal čeljustnico, ves maksilarni sinus z etmoidno kostjo, zgornjo desno očesno votlino in vso desno polovico nosu. To je potrdila tudi računalniška tomografija (slika 3). Rentgenska preiskava pljuč ni pokazala metastaz. Z aspiracijsko biopsijo in z biopsijo kostnega mozga ter likvorja citološko prav tako nismo našli znakov invazije.

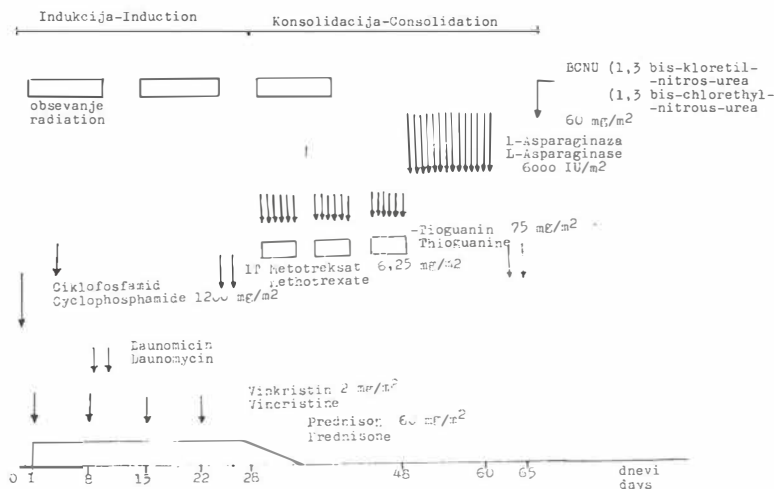


Slika 3 — CT ob sprejemu: obsežen tumor v maksilarnem sinusu, destrukcija etmoidalne kosti, zgornje desne očesne votline in desne polovice nosu.

Fig. 3 — CT before treatment: extensive tumor with destruction of the right ethmoid, maxilla, orbit and nasal bone.

Citološka diagnoza podkožnih zatrdlin se je glasila: ne-Hodgkinov limfom Burkittovega tipa.

Zaradi bolnikovega slabega stanja smo že drugi dan po sprejemu v inštitut pričeli z zdrav-



Slika 4 — Protokol LSA₂L₂ (Wollner in sod. 1975).

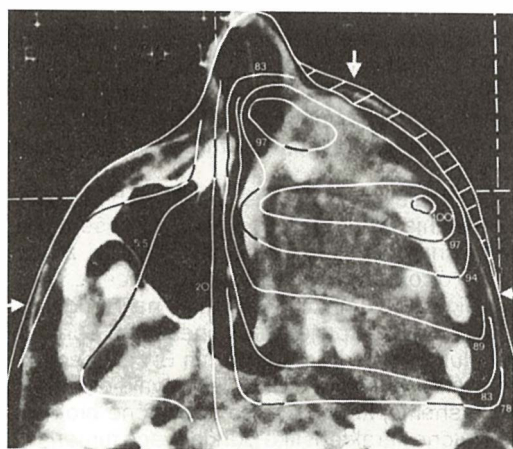
Fig. 4 — LSA₂L₂ protocol (Wollner et al. 1975).

ljenjem. Odločili smo se za protokol LSA₂L₂ (slika 4) (4) in je takoj prvi dan prejel ciklofosfamid, naslednji dan pa je pričel z obsevanjem maksimalne regije — po planu do skupne doze 30 Gy (izodozna razporeditev je prikazana na sliki 5). Že čez nekaj dni se mu je stanje bistveno izboljšalo, bolečine so popustile, oteklina in tumor mehkih delov sta izginila (slika 6). Izginili sta tudi podkožni metastazi na trebuhu in normalizirale so se poprej patološke laboratorijske vrednosti.

Že prvi teden zdravljenja so se pojavili stranski učinki citostatikov v obliki stomatitisa in levkopenije. To je bil tudi razlog, da smo zdravljenje s

citostatiki po enem mesecu prekinili za dalj časa, kot je bilo predvideno.

Konec marca se je bolnikovo stanje znova poslabšalo, Postal je zaspan, pojavile so se bolečine v kosteh, krvna slika pa je pokazala ane-



Slika 5 — CT tumorja — izodozna razporeditev obsevanja.

Fig. 5 — CT scan tumor with isodose distribution of radiation.



Slika 6 — Isti bolnik mesec dni po pričetku zdravljenja.
Fig. 6 — The same patient one month after the beginning of treatment.

n ijo in levkopenijo. Ugotovili smo prodor malignih celic v kostni mozeg in likvor. Zamenjali smo vrsto citostatikov po protokolu M-BACOD, ki se imenuje po začetnih črkah vseh citostatikov, ki jih vsebuje (metotreksat, bleomicin, adriamicin, ciklofosamid, onkovin, deksametazon). Že po prvi dozi se je stanje ponovno izboljšalo. Bolnik je prejel kemoterapevtike v dveh ciklih in nato odšel domov za en teden. Ko bi se moral vrniti in nadaljevati zdravljenje, so svojci sporočili, da se mu je stanje znova poslabšalo in da ni sposoben za prevoz.

Umril je pet mesec po postavljeni diagnozi in pričetku zdravljenja.

Diskusija — Prognoza ne-Hodgkinovih limfomov je pri bolnikih pod 35. letom starosti (z izjemo pri otrocih pod 12. letom) slabša kot pri starejših bolnikih. Pomembno je, da že v začetku opredelimo stadij bolezni in histološki tip limfoma in na osnovi tega ugotovimo, ali bolnik spada v visoko tveganjsko skupino ali pa nasprotno, lahko pričakujemo bolj benigni potek. Temu primerno bomo izbrali ustrezen način zdravljenja. Za limfome običajno uporabljamo klasifikacijo Ann Arbor, ta pa je pri limfomih z neugodno prognozo, kot je BL, modificirana (5).

Stadiji lokalizirane bolezni imajo ugodnejšo prognozo (6, 7, 8) od diseminirane bolezni. Za izid zdravljenja je pomemben dejavnik tudi odgovor na začetno citostatsko zdravljenje. Če pri bolnikih dosežemo popolno remisijo, ki trajava vsaj osem mesecev, imajo 90 % možnosti, da ozdravijo (7). Pri mladem bolniku z BL stadij IV je možnost ozdravitve okrog 20 %. Za zdravljenje limfomov uporabljamo različne kombinacije citostatikov in obsevanja. Velika pomanjkljivost citostatikov pa je v tem, da ne okvarijo samo rakaivih celic, temveč uničujejo oziroma poškodujejo tudi celice zdravih tkiv, posebno tistih, katerih celice so hitro razmnožujejo; to je predvsem celic kostnega mozga, sluznice prebavnega trakta, imunskega sistema. Klinični znaki teh poškodb so: slabokrvnost, krvavitve, zvečana občutljivost na infekcije, vnetje sluznic.

Pri našem bolniku so bili prisotni vsi dejavniki tveganja. Imel je diseminiran, histološko zelo maligni tip limfoma, z obsežno destrukcijo skeleta. Odločili smo se za intenzivno zdravljenje po protokolu LSA₂L₂, ki je uspešen predvsem pri zdravljenju otroških limfomov. Vključuje deset citostatikov, intratekalno aplikacijo metotreksata zaradi preprečitve razsoja v osrednje živčevje ter obsevanje primarnega tumorja, kar je bilo pri našem bolniku še posebej indicirano zaradi razširjenosti bolezni v kosti in zaradi dvojnega vida.

S takim zdravljenjem smo dosegli odlično izboljšanje bolezenskih znakov že v nekaj dneh.

To se ujema tudi s podatki iz literature: pri 80—90 % primerov dosežemo popoln odgovor, ne glede na stadij bolezni (6, 9), vendar pa pride kar pri polovici bolnikov do ponovitve bolezni, najpogosteje v osrednje živčevje (10); v takih primerih je ozdravitev zgolj teoretična.

Do invazije v osrednje živčevje pride lahko po neposredni poti iz kostnega mozga lobanje skozi duro v subarahnoidalni prostor, še zlasti pri bolnikih, kjer gre za destrukcijo kosti.

Invazija kostnega mozga je tudi dejavnik, ki korelira z visokim tveganjem diseminacije v osrednje živčevje, vendar le-te pri približno tretjini primerov ni mogoče dokazati z običajnimi preiskovalnimi metodami (11).

Naše zdravljenje se je izkazalo za neuspešno. Dosežena kompletna remisija je bila kratkotrajna, ker je bolezen napredovala v kostni mozeg in možganske mrene. Izkušnje z novimi kemoterapevtiki pri primerih ponovljene bolezni so še kratkotrajne, zato smo se kljub majhnim možnostim odločili za kombinacijo citostatikov po protokolu M-BACOD, ki naj bi bila učinkovitejša od že uporabljenih, tako sistemsko kot prek pregraje osrednjega živčevja. Dosegli smo sicer kratkotrajno izboljšanje, vendar je bolnik doma kmalu umrl. Vzrok smrti ni znan.

Po tako intenzivni kemoterapiji s toksičnim učinkom na kostni mozeg lahko vselej pričakujemo močno insuficientno hemopoezo, kateri lahko sledi infekcija in nato sepsa, ki je lahko vzrok smrti.

Naš bolnik, ki je bil daleč od doma, po določenem času ni več prenesel bivanja v bolnišnici. Zaradi komplikacij, ki so spremljale zdravljenje (levkopenija in mukozitis), je bilo zdravljenje večkrat za krajši čas prekinjeno.

Po presoji vseh okoliščin ob ponovitvi bolezni, bi lahko kot realno alternativno uvedli paliativno zdravljenje v domači ustanovi. Za to pa se je težko odločiti pri bolniku, ki je star 23 let, in je vsaj teoretično še možno, da bi dosegli izboljšanje bolezni.

Danes se seveda vprašamo, ali je bila shema zdravljenja, ki smo jo uporabili pri našem bolniku, primerna. Iz novejših izkušenj pri zdravljenju otrok namreč vemo, da je sicer LSA₂L₂ protokol zelo učinkovit pri večini ne-Hodgkinovih limfomih, da pa je malo uspešen pri Burkittovem tumorju in drugih limfomih B-celičnega izvora (12). Zato se zadnja leta uvajajo v svetu nove sheme, ki upoštevajo specifične biološke in klinične karakteristike Burkittovega tumorja (9, 13, 14). Te so:

— izredno hitra rast tumorja;

— nagel razsoj po organizmu, zlasti v kostni mozeg in v osrednje živčevje;

— zgodnji relaps, že tekom prvih mesecev zdravljenja, zelo redko po 8. mesecu in skoraj nikoli po 12. mesecu;

— slab odziv na standardno zdravljenje in zelo dober na visoke doze ciklofosfamida in srednje ali visoke doze metotreksata.

Glede na te lastnosti je nujno, da je zdravljenje v prvih mesecih zelo intenzivno, s čim krajšimi presledki in da vključuje navedene citostatike v visokih dozah. Vključevati mora tudi ustrezno zaščitno zdravljenje osrednjega živčevja. Celotno zdravljenje pa je kratkotrajno in je lahko zaključeno že po osmih ali največ dvanajstih mesecih. Vprašanje obsevanja še ni dokončno rešeno, po mnenju nekaterih avtorjev pa je pri Burkittovem tumorju manj pomembno od citostatičnega zdravljenja (13, 14).

Ena od novejših shem zdravljenja, ki se ravnajo po navedenih principih, je shema, ki jo uporabljajo zahodno nemški onkološki centri — Berlin, Frankfurt, München, (BFM), za B-celične limfome otrok (15 a, 15 b). Z njo dosegajo avtorji zelo dobre uspehe s predvidenim 3-letnim preživetjem okoli 80% za vse stadije B-celičnih limfomov. V zadnjem času pa poročajo o uspešnosti te sheme tudi pri odraslih bolnikih (16).

Nadalje se sprašujemo, kako bi potekalo zdravljenje, če bi bolnik bolje sodeloval in bi se lahko držali protokola brez nepredvidenih prekinitev. Prav gotovo pa bi bolniku lahko najbolj pomagali, če bi prišel k nam, ko je bila bolezen še v začetni fazi.

Izvleček

Prikazan je primer 23-letnega bolnika, ki je bil zdravljen v Onkološkem inštitutu v Ljubljani zaradi razširjenega Burkittovega limfoma zgornje čeljusti. Zdravili so ga s kombinacijo citostatikov in obsevanja. Po odličnem začetnem uspehu je dva meseca po pričetku zdravljenja prišlo do recidive v kostni mozeg in v možganske mreže. Pet mesecev po pričetku zdravljenja je bolnik umrl. Če bi bil bolnik prišel na zdravljenje, ko je bila bolezen še omejena, bi imel več kot 50% možnosti za ozdravitev. V tako napredovalem stadiju pa je ozdravitev izjemna.

Literatura

1. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg* 1958; 46: 218—23.

2. Lennert K. Preliminary revision of Kiel's classification of malignant lymphomas. Bruxelles: IV Workshop of European Lymphoma study group, 1986 (in litteris).

3. Ferluga D, Kornhauser P, Klun B, Benedik M. Prvi primer Burkittovega tumorja pri nas. *Zdrav Vestn* 1970; 39: Suppl. 1, 35—40.

4. Wollner N, Burchenal JH, Liberman PH et al. Non-Hodgkin's lymphoma in children. *Med Pediat Oncol* 1975; 1: 235—63.

5. Murphy SB. Prognostic features and obstacles to cure of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 1977; 4: 265—71.

6. Ziegler JL, Magrath IT, Olweny CLM. Cure of Burkitt's lymphoma: ten-year follow up of 157 Ugandan patients. *Lancet* 1979; 11: 936—8.

7. Philip T, Lenoir GM, Bryon PA et al. Burkitt-Type lymphoma in France among non-Hodgkin malignant lymphomas in Caucasian children. *Br J Cancer* 1982; 45: 670—78.

8. Bernstein JI, Coleman CN, Strickler JG, Dorfman RF, Rosenberg SA. Combined modality therapy for adults with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and non-Burkitt's types). *J Clin Oncol* 1986; 4: 847—58.

9. Sullivan MP, Ramirez I. Curability of Burkitt's lymphoma with high dose cyclophosphamide — high-dose methotrexate therapy and intrathecal chemoprophylaxis. *J Clin Oncol* 1985; 3: 627—36.

10. Nkrumah FK, Perkins IV. Relapse in Burkitt's lymphoma. *Int J Cancer* 1976; 17: 455—60.

11. Young RC, Howser DM, Anderson T et al. Central nervous system complications of non-hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1979; 66: 435—43.

12. Gasparini M, Lombardi F, Lattuada A et al. Childhood non-Hodgkin's lymphoma: prognostic relevance of clinical stages and histologic subgroups. *Am J Pediat Hematol Oncol* 1983; 5: 161—71.

13. Ziegler JL. Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 1981; 305: 735—45.

14. Magrath IT, Janus C, Edwards BK et al. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood* 1984; 63: 1102—11.

15 a. Müller-Wehrich St, Beck J, Henze G et al. BFM-Studie 1981/83 zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern: Ergebnisse einer nach histologisch-immunologischem Typ und Ausbreitungsstadium stratifizierten Therapie. *Klin Paediat* 1984 a; 196: 135—42.

15 b. Müller-Wehrich St, Henze G, Langermann HJ, Odenwald E, Riehm H. Kindliche B-Zell-Lymphome und -Leukämien. *Onkologie* 1984 b; 7: 205—8.

16. Pees HW, Riehm HJ, Schwaborn J. Effective treatment of lymphomas of Burkitt's type and B-ALL in adults. *Blut* 1985; 50: 213—8.

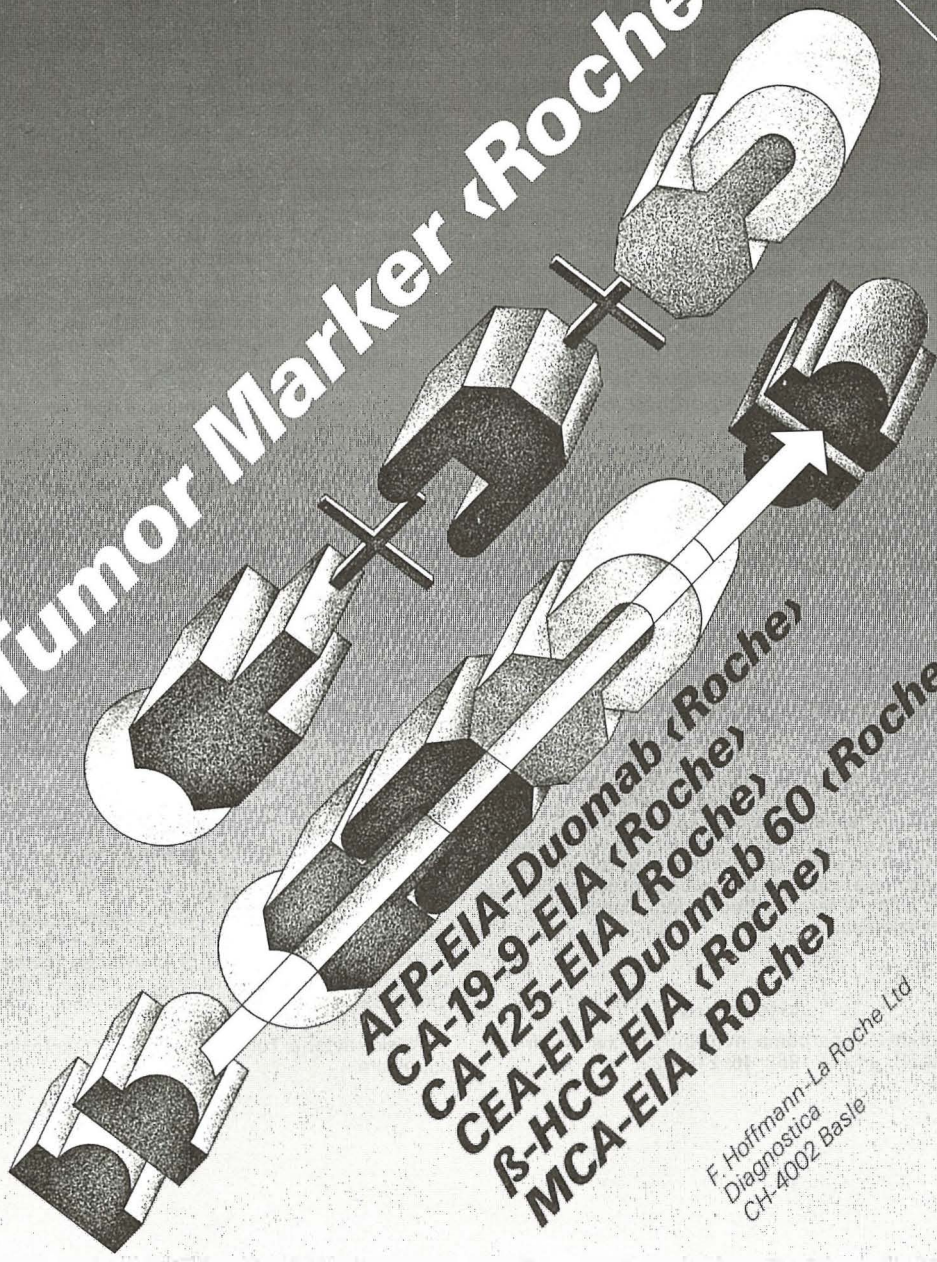
17. Skarin AT, Canellos GP, Rosenthal DS et al. Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose methotrexate alternating with standard agents (M-BACOD). *J Clin Oncol* 1983; 1: 91—8.

Naslov avtorja: Tomšič R, dr. med., Onkološki inštitut, Ljubljana



Diagnostica

Tumor Marker «Roche»



- AFP-EIA-Duomab «Roche»
- CA-19-9-EIA «Roche»
- CA-125-EIA «Roche»
- CEA-EIA-Duomab 60 «Roche»
- β -HCG-EIA «Roche»
- MCA-EIA «Roche»

F. Hoffmann-La Roche Ltd
Diagnostica
CH-4002 Basle

NEFROTSKI SINDROM IN HODGKINOVA BOLEZEN

NEPHROTIC SYNDROME AND HODGKIN'S DISEASE

Štabuc B, Ferluga D, Lamovec J, Hvala A

Abstract — A case of a 31-year old patient with mixed-cell type of Hodgkin's disease and nephrotic syndrome is presented. During the course of 10-year lasting survival four relapses of the disease have occurred. As a paraneoplastic syndrome, the nephrotic syndrome appeared at each relapse, but invariably disappeared when the relapse of Hodgkin's disease had been successfully treated.

UDC: 616.61-008.6:616-006.442

Key words: nephrotic syndrome, Hodgkin's disease

Case report

Radiol lugosl 1989; 23: 289—92

Uvod — Bolezenski simptomi, ki jih povzročajo malignomi, so navadno posledica lokalne rasti malignoma ali pa njihovih metastaz. Kadar se simptomi pojavijo daleč od tumorja ali od metastaz in niso neposredno povezani z malignomom, govorimo o paraneoplastičnih sindromih. Ti so lahko prvi znak maligne bolezni. Ob uspešnem zdravljenju malignoma navadno izginejo in se spet pojavijo ob ponovitvi osnovne bolezni. Bolniki z malignomi imajo pogosto motnje v delovanju ledvic, in to zaradi direktne tumorske infiltracije, tumorske obstrukcije izvodil, pogostih infekcij in toksičnih učinkov zdravljenja osnovne bolezni.

Nefrotski sindrom, ki ni posledica tromboze ledvičnih ven, amiloidoze ali tumorske infiltracije ledvic, imenujemo paraneoplastični sindrom. Nastane pri 5 % bolnikov z malignomom (1). Najpogosteje se pojavlja pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo, kjer je nefrotski sindrom v 80 % posledica glomerulonefritisa minimalnih sprememb. V 20 % sta vzrok nefrotskega sindroma membranski ali proliferativni glomerulonefritis (2). Vzrok nefrotskega sindroma pri bolnikih s karcinomi pa je v 90 % membranozni glomerulonefritis (3, 4). Opisali smo potek bolezni bolnice s Hodgkinovo boleznijo, mešano-celičnega tipa, v stadiju IV B in z nefrotskim sindromom, ki je

nastal zaradi glomerulonefritisa minimalnih sprememb.

Naš primer — 31-letna bolnica E. L. (matična št. 343/75) je bila sprejeta v Onkološki inštitut v Ljubljani januarja 1975. Ob sprejemu je bila kahektična, anemična, visoko febrilna. Bezgavke v desni strani vratu so bile povečane, na spodnjih udih in po obrazu je imela testaste edeme. Ugotovili smo obojestranski pleuralni izliv, hepatosplenomegalijo in ascites. V serumu je bila ob pospešeni SR in povišanem bakru prisotna hipalbuminemija (19 g/l), hipergamaglobulinemija (23 g/l) in hiperlipoproteinemija (tip II B). Dušični retenti in sečna kislina v serumu so bili v normalnih mejah. V seču izločenem v 24 urah, je bilo 6 g beljakovin. Druge preiskave urina niso bile patološke. Z aspiracijsko biopsijo bezgavke na desni strani vratu smo ugotovili Hodgkinovo bolezen, ki smo jo klinično opredelili v stadij IV B (periferne bezgavke, plevra, jetra, vranica, telesna temperatura, hujšanje). Intravenozna urografija in scintigrafija ledvic nista pokazali sprememb na ledvicah ali na sečevodih. Bolnica je bila zdravljena s kemoterapevtiki po shemi MOPP (mustin hydrochlorid, vincristin, procarbazine, prednison). Po drugem krogu kemoterapije smo ugotovili kompletno remisijo Hodgki-

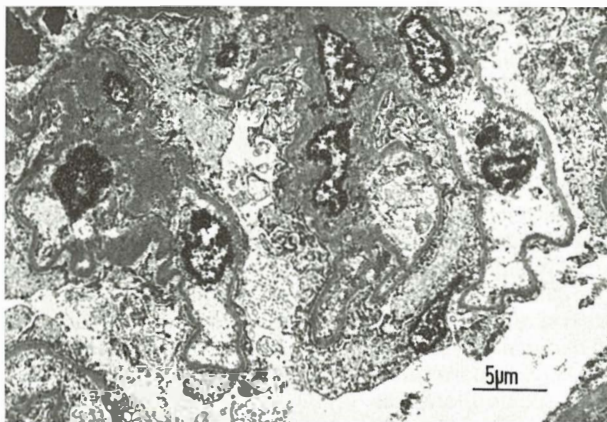
novne bolezn. V proteinogramu in lipidogramu ni bilo odstopanj od normale. Proteinurije ni bilo. Po 6 krogih kemoterapije po shemi MOPP je bila bolnica še eno leto zdravljenja z vinblastinom (Velbe 10 mg na tri tedne). Dve leti po pričetku zdravljenja je bila zaradi kliničnega suma na ponovitev Hodgkinove bolezn in zaradi patološkega kopičenja galija v retroperitonealnih bezgavkah napravljena eksplorativna laparotomija. V retroperitonealnih bezgavkah, vranici, jetrih in kostnem mozgu kirurško in patohistološko nismo ugotovili relapsa Hodgkinove bolezn. Sedem mesecev po eksplorativni laparotomiji smo ugotovili progres Hodgkinove bolezn v mediastinumu in paraaortalnih bezgavkah ter nefrotski sindrom (serumski albumini 23 g/l, gamaglobulini 17 g/l, hiperlipoproteinemija tip II B, 4 g proteinov v 24-urnem urinu). S kemoterapijo po shemi ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) smo že po drugem krogu dosegli popolno remisijo Hodgkinove bolezn in nefrotskega sindroma. Tri leta po drugi remisiji se je ponovno pojavil nefrotski sindrom. Ob tem smo ugotovili ponovitev Hodgkinove bolezn v retroperitonealnih bezgavkah. Vendar smo z monokemoterapijo z etoposidom (Etopol) ponovno dosegli remisijo Hodgkinove bolezn in nefrotskega sindroma, ki je trajala dobro leto. Februarja 1984 je nastopila ponovitev Hodgkinove bolezn v bezgavkah na desni strani vratu, v retroperitoneju, jetrih in kostnem mozgu. Bolnica je bila v anasarki. Imela je obilno proteinurijo. S kombiniranim zdravljenjem (kemoterapija — lomustin, prednison in obsevanje trebuha) smo

ponovno dosegli popolno remisijo Hodgkinove bolezn in nefrotskega sindroma.

Avgusta 1985 je bolnica nenadno hudo zbolela: dobila je visoko temperaturo, bruhalo je, imela je kolike v trebuhu, edeme. Po kratkotrajni hospitalizaciji je umrla.

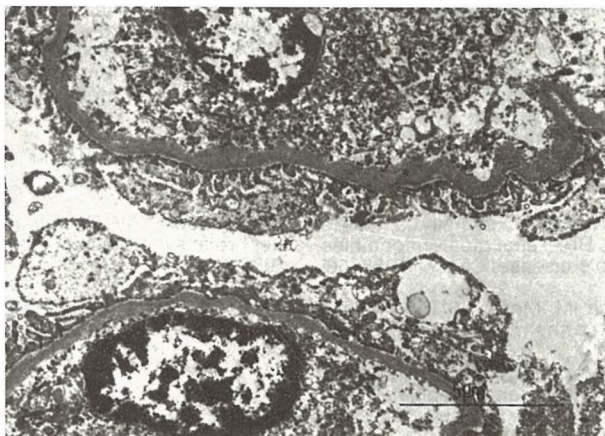
Pri obdukciji smo odkrili limfomsko infiltracijo v bezgavkah nad trebušno prepono in pod njo ter v jetrih. Ledvici sta bili makroskopsko bp. Vzrok smrti je bila akutna odpoved srca ob diseminirani bronhopnevmoniji in pljučni emboliji. Histološki pregled bezgavk je potrdil, da je šlo za Hodgkinovo bolezen mešano-celičnega tipa. Pri mikroskopskem pregledu ledvic ni bilo najti patoloških sprememb. Imunoperoksidazne reakcije niso pokazale depozitov IgA, IgG, IgM ter verig kapa in lambda v glomerulih. Elektronskomikroskopska preiskava ledvičnega tkiva je izključila možnost imunokompleksnega, membranskega, mezangioproliferativnega ali membranoproliferativnega glomerulonefritisa (slika 1). Izginotje nožic podocitov pa je prepričljivo govorilo za glomerulonefritis minimalnih sprememb (sliki 1, 2).

Razpravljanje — Opisali smo bolnico s Hodgkinovo boleznijo, mešano-celičnega tipa, v stadiju IV B, z nefrotskim sindromom. Nefrotski sindrom je spremljal osnovno bolezen. Glede na klinično sliko, laboratorijske, rentgenske, izotopske preiskave in patohistološki izvid ob obdukciji menimo, da nefrotski sindrom ni bil posledica direktne tumorske infiltracije ledvic, amiloidoze, ledvične venske tromboze ali pritiska



Slika 1 — Elektronskomikroskopska slika glomerula. Odsotnost proliferativne celične reakcije in elektronskooptičnih gostih depozitov. Posmrtna avtolitične spremembe. Formalin, OsO₄, Epon, Pb + U, orig. pov. 670 X.

Fig. 1 — Electronmicroscopic presentation of part of glomerulus. The absence of proliferative cell reaction in electron-optical dense deposits. Posthumous autolytic changes. Formalin, OsO₄, Epon, Pb + U. Magnification 670 X.



Slika 2 — Elektronskomikroskopska slika dveh glomerulnih kapilarnih zank. Izginotje podocitnih nožic, izraženo predvsem na spodnji kapilarni zanki. Posmrtno avtolitične spremembe. Formalin, OsO₄, Epon, Pb + U, orig. pov. 1490 ×.

Fig. 2 — Electronmicroscopic presentation of two glomerular capillary loops. Epithelial foot process effacement is particularly expressed in the lower capillary loop. Posthumous autolytic changes. Formalin, OsO₄, Epon, Pb + U. Magnification 1490 ×.

povečanih bezgavk na ledvici. Svetlobnomikroskopsko in imunofluorescenčno nismo dokazali sprememb na ledvicah. Šele elektromikroskopska preiskava je potrdila, da je bil vzrok nefrotskega sindroma glomerulonefritis minimalnih sprememb.

Plager in Stutzman (5) sta pri več kot 600 bolnikih s Hodgkinovo boleznijo le pri 4 bolnikih ugotovila nefrotski sindrom. Menita, da je pogostnost tega paraneoplastičnega sindroma pri Hodgkinovi bolezni večja in da ga kliniki prepogosto spregledajo. Najpogosteje se nefrotski sindrom pojavlja pri bolnikih z mešano-celičnim tipom Hodgkinove bolezni (6) in pri bolnikih, mlajših od 40 let (7). Vzrok nefrotskega sindroma pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo je v 80 % glomerulonefritis minimalnih sprememb (8), ki ga navadno potrdimo le z elektronskomikroskopsko preiskavo ledvic. Membranski ali membranoproliferativni glomerulonefritis je redkeje vzrok nefrotskega sindroma pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo (2).

Povezava glomerulonefritisa minimalnih sprememb s Hodgkinovo boleznijo je nejasna. Morda je ledvična okvara posledica spremenjene humoralne imunosti ali spremenjenje funkcije limfocitov T (9). V serumu nekaterih bolnikov so našli limfokinu podoben faktor, ki poveča propustnost žil v glomerulu. Morda poseben klon limfocitov T proizvaja ta limfokin (10). Pri drugih vrstah tumorjev, kot so rak bronhusov, širokega črevesa ali jajčnika, je vzrok nefrotskega sindroma v 90 % membranski glomerulone-

fritis. Iz teh glomerulov so izolirali specifične tumorske antigene, fetalne antigene (karcinoembrionalni antigen) in protitelesa proti tumorskim celicam (4).

Nefrotski sindrom ob uspešnem zdravljenju bolnika s Hodgkinovo boleznijo navadno izgine. To ni posledica neposrednega vpliva citotoksičnih agensov ali kortikosteroidov na glomerule, saj nefrotski sindrom izgine tudi pri bolnikih s Hodgkinovo boleznijo, zdravljenih samo z obsevanjem mediastinuma (11). Nefrotski sindrom se lahko pojavi več mesecev prej preden ugotovimo maligno bolezen. Ob remisijah izgine in se ponovno pojavlja ob ponovitvi osnovne bolezni. Zato nam lahko služi kot dober tumorski kazalnik za spremljanje bolezni in za zgodnjo diagnozo (12).

Izvleček

Opisan je primer 31-letne bolnice z mešano-celičnim tipom Hodgkinove bolezni in z nefrotskim sindromom. Preživetje bolnice je trajalo deset let. V tem času se je bolezen štirikrat ponovila. Nefrotski sindrom se je kot paraneoplastični sindrom vedno pojavil ob ponovitvi in izginil ob uspešnem zdravljenju ponovitve Hodgkinove bolezni.

Literatura

1. Pascal RR. Renal manifestations of extrarenal neoplasms. *Human Pathol* 1980; 11: 7—17.
2. Bunn PA Jr, Minna JD. Paraneoplastic syndromes. V: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer — principles & practice of oncology*. 2 ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1985; 1798—842.

3. Higgins MR, Randall RE, Still WJ. Nephrotic syndrome with oat cell carcinoma. *Br Med J* 1974; 3: 450—1.
4. Biava CG, Gonwa TA, Naughton JL, Hopper J. Crescentic glomerulonephritis associated with nonrenal malignancies. *AM J Nephrol* 1984; 4: 208—14.
5. Plager I, Stutzman L. Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's disease: report of four cases and review of the literature. *Am J Med* 1971; 50: 56—62.
6. Powderly WG, Cantwell BMJ, Fennelly JJ, Warde P, McCabe MM, Towers RP. Renal glomerulopathies associated with Hodgkin's disease. *Cancer* 1985; 56: 874—5.
7. Routledge RC, Hann IM, Morris JPH. Hodgkin's disease complicated by the nephrotic syndrome. *Cancer* 1976; 38: 1735—40.
8. Gagliano RG, Costanzi JJ, Beathard GA, Sarles HE, Bell JD. The nephrotic syndrome associated with neoplasia: an unusual paraneoplastic syndrome. *Am J Med* 1976; 60: 1026—31.
9. Shalboub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T cell function. *Lancet* 1974; 2: 556—60.
10. Lagrue G, Xheneumont S, Branellee A, Weil B. Lymphokines and nephrotic syndrome. *Lancet* 1975; 1: 217—9.
11. Sherman RL, Susin M, Weksler ME, Becker EL. Lipoid nephrosis in Hodgkin's disease. *Am J Med* 1972; 52: 699—706.
12. Moorthy AV, Zimmerman SW, Burkholder PM. Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease. *Am J Med* 1976; 61: 471—7.

Naslov avtorja: Mag. Borut Štabuc, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška c. 2, 61105 Ljubljana.

**PHYTOHEMAGGLUTININ STIMULATED LYMPHOCYTE GROWTH
IN MALIGNANT MELANOMA**

Rudolf Z, Krošl G, Serša G

Abstract — Lymphocytes from peripheral blood of patients with malignant melanoma were cultivated for 7 days using two-layered cultivation method in semisolid medium. The ability of phytohemagglutinin (PHA) stimulated peripheral blood lymphocytes to form colonies was tested in 36 malignant melanoma patients and in 16 healthy donors. In patients with malignant melanoma a mean number of colonies (1017 ± 437) was lower than in healthy donors (1711 ± 249), and the difference was significant ($p < 0.05$). The mean number of colonies in 12 patients with the progression of disease was significantly lower than in 13 patients with complete response (745 ± 442 vs. 1588 ± 401 , $p < 0.05$). Similar difference was found when the mean number of colonies in 11 patients receiving interferon therapy (641 ± 424) was compared with the mean number of colonies in healthy donors and in patients with complete remission.

UDC: 616-006.81:612.112.94

Key words: melanoma, lymphocytes, phytohemagglutinins**Orig. sci. paper****Radiol lugosl** 1989; 23: 293—4

Introduction — Peripheral blood lymphocytes (PBL) from patients with advanced malignant disease may exhibit impaired immune responsiveness to antigenic and mitogenic stimuli. One of the assays developed for studying cell mediated immunity in cancer patients is based on the ability of PBL to form colonies in semisolid medium (1, 2). There are reports on the depression of T-lymphocyte levels in melanoma patients (3) and the number of T-cell colonies may reflect the extent of the disease (1, 2).

The aim of our study was to determine the ability of PBL from malignant melanoma patients to form colonies in semisolid medium. The values obtained were compared with the mean number of colonies calculated for the group of healthy donors.

Material and methods — The T-colony assay was performed according to Claesson et al. (4). Heparinized blood was obtained by venipuncture from 36 patients with malignant melanoma and 16 healthy donors. The blood was mixed with equal volume of Hank's balanced salt solution (HBSS), layered on a 3 ml of Ficoll-Hypaque gradient (Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala,

Sweden) and centrifuged for 30 minutes at 450 g. The mononuclear band was removed, washed twice with HBSS, and cell number was determined. The cell number was adjusted to 1×10^6 cells/ml in Eagle MEM medium supplemented with 10% fetal calf serum (FCS) (Gibco, Paisley, Scotland) and $5 \mu\text{l/ml}$ PHA (Tortlak, Beograd, Yugoslavia).

Cells were stimulated overnight in suspension culture. Afterwards, fifty thousand cells were re-suspended in EMEM with 10% FCS containing 0.3% of agar (Difco Laboratories, Detroit, USA); the suspension was layered over a bottom layer of a 0.5% agar in the medium containing $5 \mu\text{l}$ PHA. On the day 7 the colonies were counted. A clump containing more than 50 cells was considered as a colony. The patients were divided into three groups according to the extent of the disease at the time when blood samples were collected. Eleven patients were treated with human leukocyte interferon (crude extract, Imunološki zavod, Zagreb, Yugoslavia) for 6 months in cumulative dose of 60 million units. Common statistical parameters were calculated from the data obtained, while the differences were tested by the use of Student t test.

Results — The results of colony count are presented in Table 1. In the group of 16 healthy donors the mean number of colonies was 1711, while in the group of 36 patients it was 1017. There was significant difference between both groups ($p < 0.05$). Afterwards, the patients were divided into three groups according to the extent of disease (Fig. 1). The first bar represents the mean number of colonies in the control group with the corresponding standard deviation. The second bar represents the relevant value for a group of 12 patients with the progression of disease. In this group a significant decrease in the number of colonies was noted ($p < 0.05$). The third bar represents the results obtained in 11 patients receiving interferon therapy. The mean number of colonies was similar as in the previous groups of patients. The fourth bar represents the mean number of colonies in 13 patients without activity of the disease. The mean number was similar as in the control groups and the difference is significant when compared with the second and third group (1588 ± 401 , 745 ± 442 , 641 ± 424 , respectively: $p < 0.05$).

Group	No. of patients	Colony count AM \pm 1SD	Range
Healthy volunteers	13	1711 ± 249	1310—2130
All patients	36	1017 ± 437	142—2146
Progression of disease	12	745 ± 442	142—1660
IFN treatment	11	641 ± 424	162—1485
Complete remission	13	1588 ± 401	927—2146

Table 1 — The mean number of colonies of PHA stimulated lymphocytes in malignant melanoma patients and healthy donors.

Discussion — The results of this study reveal that the number of PHA stimulated colonies in tumor bearing patients is significantly decreased when compared with healthy donors. The number of colonies seems to be in correlation with the tumor load, since the mean number of colonies was significantly lower in patients with progression of the disease in comparison with patients without active disease. Depressed PHA responses in the IFN treated patients is probably partly due to the presence of tumor mass and to the effect of treatment with IFN. Similar data were observed in the study by Harris et al. (5) in patients with renal carcinoma. In few patients the number of colonies returned within the range of the control group when response to the treatment had been achieved. It is suggested that the time course of colony assay may be of interest.

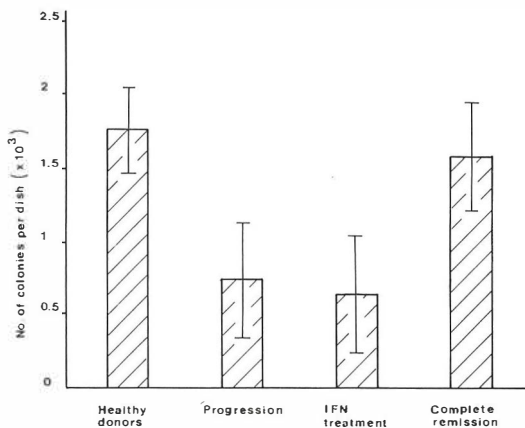


Fig. 1 — Colony-count of PHA stimulated lymphocytes in malignant melanoma patients according to the extent of the disease, and treatment.

Izveček

RAST KOLONIJ PHA-STIMULIRANIH LEVKOCITOV IZ PERIFERNE KRVI BOLNIKOV Z MALIGNIM MELANOMOM

Limfocite iz periferne krvi bolnikov z malignim melanomom smo 7 dni gojili v dvoplastnem polmehkem agarju. Sposobnost limfocitov, da ob stimulaciji s fitohemaglutininom (PHA) tvorijo kolonije, smo testirali pri 36 bolnikih z malignim melanomom in pri 16 zdravih krvodajalcih. Pri bolnikih z malignim melanomom je bilo povprečno število kolonij nižje (1017 ± 437) kot pri zdravih dajalcih (1711 ± 249); razlika je bila statistično značilna ($p < 0.05$). Povprečno število kolonij je bilo pri 12 bolnikih z napredovalo boleznijo značilno nižje kot pri 13 bolnikih s popolnim odgovorom na zdravljenje (745 ± 422 vs. 1588 ± 401 ; $p < 0.05$). Podobno razliko smo ugotovili, ko smo primerjali povprečno število kolonij pri 11 bolnikih zdravljenih z interferonom (641 ± 424) s povprečnim številom kolonij pri zdravih dajalcih in bolnikih v popolni remisiji.

References

1. Bartkova J, Hausner P, Mandys V, Stanova M. The growth of lymphocyte colonies from peripheral blood of patients with malignant melanoma. *Neoplasma* 1984; 31: 447—52.
2. Skinnider LF, Malcolm DE. In vitro colony assay of peripheral blood mononuclear cells — a comparison of breast cancer patients and normal individuals. *Oncology* 1982; 39: 304—7.
3. Bernego MM, Lisa F, Meregalli M, DeMateis A, Zina G. The prognostic value of T-lymphocytes level in malignant melanoma. *Cancer* 1983; 52: 1841—48.
4. Claësso MH, Rodger MB, Johnson GR, Whittingham S, Metcalf D. Colony formation by human T-lymphocytes in agar medium. *Clin Exp Immunol* 1977; 28: 526—34.
5. Harris JE, Harris ZL, Braun DP. Depression of lymphoproliferative responses in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from renal cell carcinoma patients treated with human leukocyte interferon (IFN- α). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1983; 24: 207—7.

Author's adress: Rudolf Z, MD, The Institute of Oncology, Ljubljana, Zaloška c. 2, 61000 Ljubljana.

INTERSTITIAL WATER HYPERTHERMIA: TEMPERATURE DISTRIBUTION DATA OBTAINED IN ANIMAL EXPERIMENTS COMPARED TO HUMAN APPLICATION MEASUREMENTS

Lešničar H, Budihna M, Handl-Zeller L, Schreier K

Abstract: An original circulating hot water hyperthermia system for interstitial treatment has been constructed at the University Clinic for Radiobiology and Radiotherapy in Vienna, Austria. At the Institute of Oncology in Ljubljana, Yugoslavia, animal experiments as well as a few human treatments were done. Results obtained with 4×4 metal needle implants on rabbits and/or pigs thigh showed that a good temperature distribution inside the heated volume could be obtained. The homogeneity of temperature distribution obtained in human applications using plastic tubes was also acceptable. Although somewhat lower temperatures inside the treated volume were measured in human treatments, the minimum temperatures obtained were still on the cytotoxic level (over 42.5°C). With some improvements using cooling system for the tumour surrounding zone the damage of the healthy tissue inside the treatment volume could be avoided.

UDC: 612.57-084

Key words: hyperthermia induced-methods

Orig. sci. paper

Radiol jugosl 1989; 23: 295—7

Introduction — In clinical practice with interstitial hyperthermia mostly radiofrequency or microwave applicators are used (1, 2, 3). On the other hand, in some centers the practice of nickel-copper alloy thermoseeds has been developed using conductivity as an energy transfer to the tumor tissue (4). Little is known about the possibility of using circulating hot water as a thermal source in hyperthermia treatment (5, 6). The purpose of this paper is to present interstitial measurements data obtained in animal experiments in comparison to first clinical applications using hot water hyperthermia system.

Material and methods — The Unit: The interstitial hyperthermia unit KHS 9—W 18 (Othmar Handl GmbH, Vienna, Austria) consists of a water reservoir, pressure and suction pump, silicone tubes for water supply into and out of the implant, and of the equipment for temperature and flow control (5). The temperature control system is installed in the thermostat, at the inflow and outflow part of the implant, as well as inside the heated tissue (Fig. 1).

The Implant: For the implant 4×4 metal needles or plastic tubes of diameter 1.6 mm with 10 mm spacing were used.

Animal Experiments: Hyperthermia was induced in thighs of rabbits (3.5—4 kg), and pigs (10—15 kg). The rabbits were anesthetized by 5% Thiopental injected intraperitoneally, and pigs by Halothane inhalation. Temperature measurements were done with 5-point thermocouple inserted through 3 catheters placed along the central (A), paracentral (B) and peripheral (C) lines through the implant. The heated volumes ranged from 27—72 cm³ (Fig. 2).

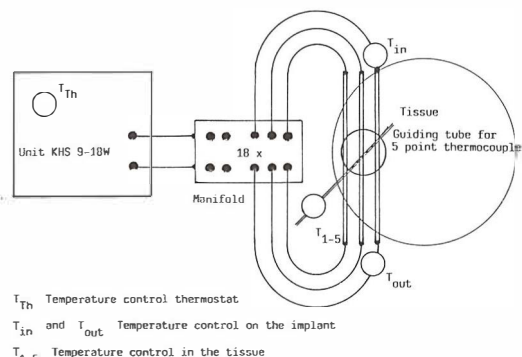


Figure 1 — Schematic presentation of KHS 9—W 18 hyperthermia unit with implanted tissue and thermoprobe

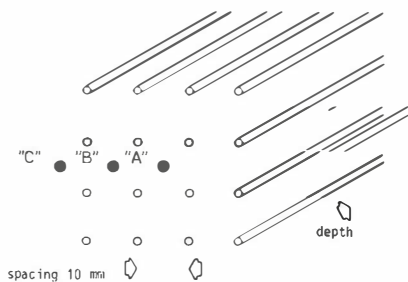


Fig. 2 — Schematic presentation of an implant. Points A, B, C show the position of the catheters for the temperature measurement

Clinical Applications: Five patients with inoperable carcinomas of the floor of the mouth and/or mobile tongue were treated with the use of interstitial hot-water hyperthermia unit. Implants of the primary tumor using plastic tubes were done under general anesthesia. A special catheter for 5-point thermocouple measurements was inserted through the implanted area. During hyperthermia, several temperature measurements were done at the points of interest, which geometrically corresponded to the measurement lines of animal experiments. At the end of hyperthermia, Ir-192 wires were inserted through the same plastic tubes in order to combine hyperthermia with brachyradiotherapy.

Standard conditions for hyperthermia treatment:

1) Water temperature in the inflow point was kept constant:

- a) 45.5°C and 48°C in animal experiments
- b) 48°C in clinical applications

2) Flow rate of the circulating hot water was 2.5 ml/sec. per tube.

3) Heating time was 60 min. after the tissue temperature had reached the »steady state« (approx. 10 min. after starting).

4) The values of heat transfer for KHS 9-W 18 calculated from previous testing were 15—20 W m⁻¹ °K⁻¹.

Results — The average tissue temperatures measured in animal and human implants are shown in Tables 1, 2 and 3. The measurement lines A, B and C, positioned constantly in animal implants, geometrically corresponded to the measurement points A', B' and C' chosen as the points of interest in human hyperthermia treatment (A, A' — central; B, B' — paracentral; C, C' — peripheral). Note that measured tissue temperatures obtained in animal metal-needle implants with an inflow water temperature of 45.5°C correspond quite well to the tissue tem-

peratures measured in human cancer treatment using plastic tube implants and inflow water temperature of 48°C (Tables 1, 2). If plastic tube implants were used in animal experiments the inflow water temperature of 48°C resulted in an increase of measured animal tissue temperatures for approx. 2°C (Table 3).

Measurement line	Tissue temp. °C ± SD*	Tissue temp. °C ± SD
A	43.6 ± 0.5	43.7 ± 0.6
B	43.5 ± 0.5	43.7 ± 0.6
C	42.3 ± 0.6	41.8 ± 0.5

* SD — standard deviation

Table 1 — Average tissue temperatures in °C as measured in lines A, B and C using metal needle implants on rabbits and pigs thigh with inflow water temperature of 45.5°C

Measurement point	Tissue temp. °C ± SD
A'	43.4 ± 0.5
B'	42.7 ± 0.3
C'	41.4 ± 0.4

Table 2 — Average tissue temperature measured in human treatment — plastic tube implant at inflow water temp. 48°C

Measurement point	Tissue temp. °C ± SD
A	45.3 ± 0.5
B	44.4 ± 0.6
C	43.3 ± 0.5

Table 3 — Average tissue temperature measured in rabbits thigh — plastic tube implant at inflow water temp. 48°C

Discussion — In previously published data on animal experiments with interstitial water hyperthermia (6) it was pointed out that the use of plastic tube implants instead of steel needle implants resulted in approximately 1—2°C lower average tissue temperatures. For some technical reasons (afterloading with Ir-192 wires) we were not able to use steel needle implants. Based on our results, it could be concluded that higher tissue temperatures in normal animal tissue are easier to achieve in comparison with human tumor tissue. The cooling effect of arterial system inside the implanted area in rather small experimental areas (rabbits and piglets) having somewhat lower influence on the heating ability

as compared to the human tissue could serve as a possible explanation of that. These difficulties could easily be overcome by using somewhat higher inflow water temperatures. Nevertheless, the average tissue temperature measured in our human hyperthermia treatment was still on cytotoxic level, and homogeneity of temperature distribution expressed as standard deviation of approximately 0.5°C is highly acceptable. It appears that formerly designed counter-flow needles and tubes with the possibility of cooling one part of the implanted volume are the most promising novelty in our hyperthermia system (6). This improvement should enable us to heat the tumor zone properly without causing any thermal damage to the surrounding healthy tissue.

Povzetek

INTERSTICIALNA HIPERTERMIJA Z VODO: PRIMER-JAVA TEMPERATURNE PORAZDELITVE NA POSKUSNIH ŽIVALIH Z MERITVAMI PRI ČLOVEKU.

Na univerzitetni kliniki za radiobiologijo in radioterapijo (Dunaj, Avstrija) so zasnovali in izdelali originalno hipertermično napravo za intersticialno zdravljenje s pomočjo ogrevane vode. Avtorji so nato na Onkološkem inštitutu v Ljubljani skupaj izvedli poskusno študijo na živalskem modelu in nekaj kliničnih aplikacij pri bolnikih. Rezultati implantacije stegna s pomočjo 4×4 kovinskih igel pri zajcih in/ali prašičih kažejo, da ta način omogoča dobro razporeditev temperature v ogrevanem volumnu. Dobljena razporeditev temperature je bila dovolj homogena tudi pri kliničnih aplikacijah, kjer so uporabili plastične cevke. Čeprav so pri

le-teh v pregrevanem volumnu namerili nekoliko nižje temperature, so bile tudi dobljene minimalne temperature dovolj visoke, da so dosegale citotoksično raven (preko $42,5^{\circ}\text{C}$). Z nekaj izboljšavami, ki bi omogočale hlajenje področja v okolici tumorja, bi se lahko izognili poškodbam zdravega tkiva znotraj implantiranega volumna.

References:

1. Bolmsjö M. Commercially available equipment for hyperthermia. In: Watmough DJ and Ross WM ed. *Hyperthermia*. Glasgow, 1986; 224—42.
2. Cosset JM, Dutreix J, Haide C, Gerbaulet A. Interstitial thermoradiotherapy: a technical and clinical study of 29 implantations performed at the Institute Gustave-Roussy. *Int J Hyperthermia* 1985; 1: 3—13.
3. Coughlin TC, Douple EB, Strohbehn JW, et al. Interstitial hyperthermia in combination with brachytherapy. *Radiology* 1983; 148: 285—8.
4. Brezovich I, Atkinson W. Temperature distribution in tumor models heated by self-regulating nickel-copper alloy thermoseeds. 1984; *Med Phys* 11 (2): 145—52.
5. Handl-Zeller L, Kärcher KH, Schreier K, Handl O. Optimierung interstitieller Hyperthermie Systeme. *Strahlentherapie* 1986; 1963: 460—3.
6. Lešničar H, Budihna M, Handl-Zeller L, Schreier K. Interstitial hyperthermia with circulating water — results of animal experiments. In: Kärcher K. H. ed. *Proceedings of the 4th meeting on progress in radiooncology*. Vienna, 1988; 263—6.
7. Handl-Zeller L, Kärcher KH, Schreier K, Budihna M, Lešničar H. The interstitial Viennese system KHS 9-W 18: homogeneous hyperthermia with simultaneous radiation in deep-seated tumors with integrated heat protection of normal tissue. In: Kärcher K. H. ed. *Proceedings of the IVth meeting on progress in radiooncology*. Vienna, 1988; 267—9.

Author's adress: Hotimir Lešničar, MD, The Institute of Oncology, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

SIEMENS



Der neue MR-Standard. Magnetom SP

Magnetom 42 SP, das Hochleistungs-MR-System für Bildgebung oder

Magnetom 63 SP, das Hochleistungs-MR-System für Bildgebung und Spektroskopie.

- Bildrekonstruktion unter 1 Sekunde
- Integrierte 3D Bildakquisition, inklusive aller 3D Bildrekonstruktionsmöglichkeiten
- Völlig neuartige, klinisch optimierte Benutzeroberfläche mit Maus- oder Trackball-Bedienung.

Siemens AG

Medical Engineering Group
Henkestraße 127,
D-8520 Erlangen

Banex

Trg Sportova 11,
Poštanski fah 48
YU-41000 Zagreb
Tel. (041) 31 33 34
Jurija Gagarina 216, Blok 61
YU-11070 Beograd
Tel. (011) 1500 65

Banex-Meditehna

Novi Skopski Sajem,
Belasica bb, Rayon 40
YU-91000 Skopje
Tel. (091) 20 30 73

EKSPERIMENTALNA NEUROGRAFIJA N. ISCHIADICUSA INTRAMUSKULARNIM UBRIZGAVANJEM JONSKOG JODNOG KONTRASTNOG SREDSTVA

EXPERIMENTAL NEUROGRAPHY OF THE SCIATIC NERVE WITH THE INTRAMUSCULAR INJECTION OF THE IONIC IODINE CONTRAST MEDIUM

Penev B, Goldner B, Pišteljić D

Abstract — The report describes a new experimental method of neurography. Sciatic nerve in the frog has been visualized after an intramuscular injection of water soluble ionic iodines contrast media (Telebrix 300 and 30 % Potassium iodide). The ascendent flow of the iodine ions has been achieved by establishing the difference in electrical potentials between the injection site and the proximal part of the sciatic nerve. Shortly after the injection of the contrast medium, the proximal segments of the tibial and common peroneal nerves have been visualized, as well as the sciatic nerve in its full length.

UDC: 616.833.58-073.97

Key words: sciatic nerve, neurography

Orig. sci. paper

Radiol lugosl 1989; 23: 299—302

Uvod — Neurografija je rendgenkontrastna metoda prikazivanja perifernih nerava pomoću hidrosolubilnog ili liposolubilnog jodnog kontrastnog sredstva.

Prvu neurografiju su uradili Hagenau i Gally tokom 1929. godine (1), kada su u terapijske svrhe (neuralgia n. trigeminusa) ubrizgali pacijentu Lipiodol u Gasserov ganglion. Na naknadno napravljenim rendgenografijama sasvim slučajno su dobili prikazane n. lingualis i n. mandibularis. Nakon toga Saito, 1933. godine (1) ubrizgava Lipiodol u n. tibialis i n. peroneus communis i dokazuje neškodljivost neurografije. Cave i Fustec (2), 1965. godine publikuju 30 slučajeva neurografije n. ulnarisa i prikazuju njegovu hipertrofiju kod leproznih bolesnika, ubrizgavajući perkutanom putem direktno u nervno stablo Lipiodol Ultra Fluid. Bourrel (1), 1974. godine publikuje zbirni pregled metoda i korišćenja neurografije. Svoja ispitivanja je radio na pacijentima sa tumorom ili povredom perifernog nerva, kao i na leproznim bolesnicima sa hipertrofičnim neuritisom. Jumašev i saradnici (3), 1987. godine prikazuju 22 slučaja neurografije plexusa brachialis, urađenih u toku hirurške intervencije na njemu. Kao kontrast koriste 30 % Dimer-X. Prikazuju i 2 slučaja neuspele neurografije, metodom ubrizgavanja kontrasta u neuro-

lemu hirurški preparisanih nerava predela nadlaktice (n. ulnaris, n. medianus i n. radialis). Vara Thorbeck (4), 1982. godine objavljuje eksperimentalne neurografije n. ischiadicusa psa, a Ingiani (5), iste godine prikazuje neurografije n. ischiadicusa pacova i zamoraca. Kontrastno sredstvo ubrizgavaju u epineuralni prostor.

Dosad su poznate dve metode neurografije:

1. Metod perkutanog ubrizgavanja kontrasta direktno u nervno stablo. Punktiranje n. ulnarisa se vrši na zadnjeutrašnjoj strani nadlaktice, u predelu sulcusa n. ulnarisa. N. tibialis i n. peroneus se punktiraju u poplitealnoj jami.

2. Metod direktnog ubrizgavanja kontrastnog sredstva u nervno stablo u toku hirurške intervencije na njemu.

Pošto su obe metode tehnički veoma složene za izvođenje i zahtevaju ubrizgavanje kontrasta u nervno stablo, mi smo u našem eksperimentu pokušali da tehniku pojednostavimo i izbegnemo ubrizgavanje u nerv.

Pošli smo od hipoteze da je moguća elektroliza i elektrolitička disocijacija hidrosolubilnog kontrastnog sredstva ubrizganog intramuskularno u m. gastrocnemius i usmereno kretanje anjona joda duž nervnog stabla ka proksimalnom delu n. ischiadicusa, na kome je prislonjena anoda. Katoda se plasira na mesto ubrizgavanja.

Prilikom ubrizgavanja kontrastnog sredstva nastala bi povreda neuromuskularnih spojnica i shodno »neurotubularnoj hipotezi« ili hipotezi o »molekulu nosiocu« (6) i na osnovu već ranije registrovanog »retrogradnog aksonalnog transporta« (6), kao i usled potencijalne razlike, došlo bi do transporta anjona joda kroz neurotubule prema anodi. Još od ranije je poznato da provođenje duž nerava nije samo elektrotoničko, nego da ekstracelularno i u aksoplazmi uzdužno teku struje jona (6). Brzinu provodljivosti n. ischiadicusa žaba odredio je Helmholtz još 1850. godine i ona iznosi 30 m/s. Brzinu provodljivosti n. ischiadicusa čoveka odredili su Yap i Hirota 1967. godine i ona iznosi oko 53 m/s.

Cilj nam je bio da ostvarimo novu metodu neurografije, kojom bi se na jednostavniji način prikazala morfologija nerva, a njenim usavršavanjem i primenom na pacijentima, neurografija bi postala prihvatljivija u svakodnevnoj rendgendiagnostici.

Materijal i metode — Eksperiment smo vršili na preparatu donjih ekstremiteta žabe. Nakon dekapitacije i razaranja kičmene moždine, pravimo V rez na trbuhu, pomeramo trbušne organe u kranijalnom pravcu i otkrivamo početak n. ischiadicusa. Zatim transversalno presečemo žabu iznad početka nerva i celu donju polovinu ili samo jednu nogu sa pripadajućim nervom koristimo u eksperimentu. U m. gastrocnemius insulinskim špricom ubrizgamo 0.3 ml Telebrixa 300 ili 30% kalijum jodida. Iglu ostavljamo na mestu ubrizgavanja i na nju priključimo katodu napona 4.5 V ili 9 V. Na proksimalni kraj n. ischiadicusa ili na plexus lumbosacralis sa iste strane prisionimo anodu. Nastaje potencijalna razlika, elektroliza kontrasta i elektrolitička disocijacija anjona joda duž nervnog stabla. Prvi snimak pravimo odmah nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva, sledeći nakon 5 minuta, a zatim na svakih 5 ili 10 minuta do 60. minuta. Doze za snimanje su 45 kV, 8 ili 10 mAs, a fokus-film distanca je 80—100 cm. Mogu se praviti i makrogrfski snimci, ali su oni manje oštine.

Za kontrastno sredstvo smo izabrali Telebrix 300 i 30% kalijum jodid, jer je elektroliza i elektrolitička disocijacija najlakša u vodenim rastvorima. Nakon urađenih rendgenskih snimaka, ispreparišemo nerv i uradimo biohemijisku analizu dokazivanja joda pomoću skroba. Ako makroskopski posmatramo nerv, on dobija žučkastu boju (više izraženu kod primene kalijum jodida), usled prisustva trijodid jona ($J \dots J_2$).

Pošto se na AP i PA snimku n. ischiadicus nalazi većim delom u senci femura, donji ekstremitet žabe treba snimati u polukosom ili profilnom položaju.

Rezultati — Primenjujući ovaj metod neurografije dobili smo sledeće rezultate:

Na slici 1 vidimo medijačno od femura kontrastom prikazan n. ischiadicus u vidu linearne senke duž natkolenice. U m. gastrocnemiusu vidi se senka ubrizganog Telebrixa 300. Malo iznad zatkolene jame vide se početni delovi n. tibialis i n. peroneus communis.



Slika 1 — Neurografija n. ischiadicusa. Snimak je napravljen 15 minuta nakon ubrizgavanja i elektrostimulacije.

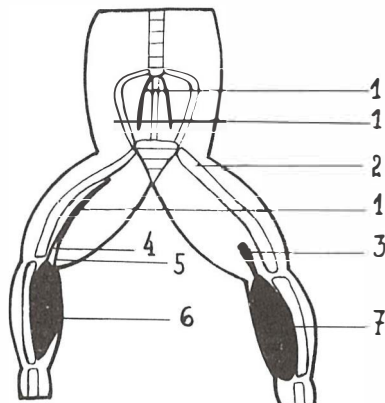
Fig. 1 — Neurography of the sciatic nerve. X-ray image has been made 15 minutes after the injection and the electrical stimulation.

Na slici 2 vidi se linearna senka n. ischiadicusa, čiji je jedan deo ispreparisan iz zadnje lože buta i izvrčen lateralno. Ovaj snimak nam služi kao potvrda da je prikazana linearna senka pored femura na slici broj 1 n. ischiadicus, a ne neki od krvnih sudova natkolenice.

Na slici 3 i slici 4, koja šematski objašnjava sliku 3 vidimo u oba m. gastrocnemiusa ubrizgano kontrastno sredstvo — desno 30% kalijum jodid a levo Telebrix 300. Anoda je prisionjena na oba lumbosakralna plexusa. N. ischiadicus je bolje prikazan sa desne strane, a oba lumbosakralna plexusa se vide u paravertebralnom prostoru kao linearne, dosta intenzivne i homogene senke. Bolji je prikaz n. ischiadicusa sa 30% kalijum jodidom, jer je elektroliza i elektrolitička disocijacija brža u rastvorima manje koncentracije i manjeg viskoziteta.



Slika 2 — Neurografija n. ischiadicusa. Nerv je tupo ispreparisan iz zadnje lože buta i izvučen lateralno.
Fig. 2 — Neurography of the sciatic nerve. The nerve has been prepared dully from the posterior lodge of the leg and moved laterally.

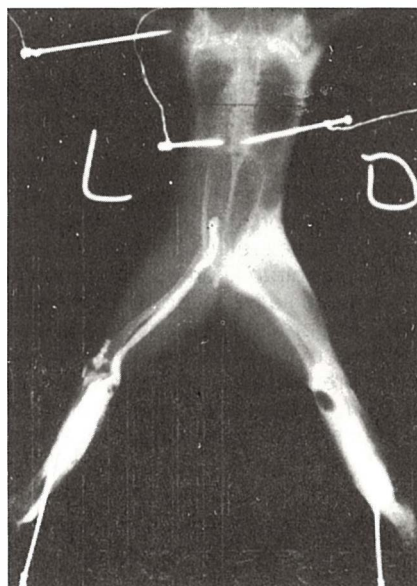


Slika 4 — Shematsko objašnjenje slike 3: -1-lumbosakralni nervni splet i desni n. ischiadicus; 2-femur; 3-levi n. ischiadicus; 4-n. tibialis; 5-n. peroneus communis; 6—30% kalijum jodid ubrizgan u desni m. gastrocnemius; 7-Telebrix 300 ubrizgan u levi m. gastrocnemius.

Fig. 4 — The schematic explanation of the fig. 3: -1-Lumbo sacral nervous complex and the right sciatic nerve; 2-Femur; 3-The left sciatic nerve; 4-Tibial nerve; 5-Peroneal common nerve; 6-Potassium iodide 30% injected in the right gastrocnemius m. 7-Telebrix 300 injected in the left gastrocnemius muscle.



Slika 3 — Obostrana neurografija n. ischiadicusa i lumbosakralnog nervnog spleta. Snimak je napravljen 45 minuta nakon ubrizgavanja i elektrostimulacije.
Fig. 3 — Bilateral neurography of the sciatic nerves and the lumbo-sacral nervous complexes. X-ray image has been made 45minutes after the injection and electrical stimulation.



Slika 5 — Neurografija n. ischiadicusa na živoj žabi. Trakasta senka kontrastnog sredstva levo odgovara veni. Desno je prikazan n. ischiadicus u obliku lamelarne impregnacije.
Fig. 5 — Neurography of the sciatic nerve on the live frog. A linear shadow of the contrast medium on the left, presented the vein. On the right, the sciatic nerve in the laminar impregnation form has been presented.

Na slici 5 takođe je ubrizgano kontrastno sredstvo u oba m. gastrocnemiusa — desno kalijum jodid a levo Telebrix 300. Desno vidimo široku, intenzivnu i homogenu trakastu senku na mestu projekcije n. ischiadicusa, dok je levo n. ischiadicus prikazan u vidu manje intenzivne, linearne i lamelarne senke. Intenzivna trakasta senka desno je u stvari krvni sud nadkolenice. Ova neurografija je napravljena na živoj žabi, a anoda je plasirana intramuskularno u paravertebralni predeo, a ne na hirurški preparisan n. ischiadicus ili plexus lumbosacralis. Time smo ranije opisani metod modifikovali i učinili prikladnim za primenu na živim eksperimentalnim životinjama bez preparisanja nervnog stabla.

Diskusija — Ovo je novi metod neurografije i dosad jedini eksperimentalno rađen na žabama, pa zato rezultate koje smo dobili, ne možemo u celini upoređivati sa rezultatima drugih autora. U dva eksperimentalna rada 4, 5) neurografija n. ischiadicusa je rađena na psima (4) i pacovima i zamorcima (5) metodom hirurške preparacije nervnog stabla i epineuralnim ubrizgavanjem Lipiodol Ultra Fluida. Nesumnjivo je da se metodom epineuralnog ubrizgavanja kontrastnog sredstva može dobiti veoma kvalitetna neurografija, ali sam metod je veoma delikatan za izvođenje i zahteva sporo ubrizgavanje kontrastnog sredstva — infuzija 1 ml kontrastnog sredstva traje 10 do 20 minuta (4), a često nastaje refluks i razlivanje u okolno tkivo, ukoliko je ubrizgavanje brže.

Intramuskularnim ubrizgavanjem kontrastnog sredstva mi smo hiruršku preparaciju nervnog stabla na mestu ubrizgavanja učinili nepotrebno, a ne javlja se i refluks i razlivanje. Postavljanje anode na hirurški preparisan proksimalni deo nerva može se izbeći perkutanom elektrostimulacijom u predelu korena nerva ili plasiranjem anode u paravertebralnu muskulaturu lumbalnog predela, što bi omogućilo neurografiju na živim eksperimentalnim životinjama, a ujedno bi bila modifikacija i usavršavanje ovog metoda.

Zaključak — Savremene elektromioneurografske kliničke metode ne omogućavaju otkri-

vanje morfoloških promena nego samo funkcionalno stanje povređenih i obolelih nerava.

Rendgenkontrastna neurografija prikazuje morfologiju nervnog stabla i uvid u patološke procese koji dovode do kompresije, prekida kontinuiteta, dislokacije, promene veličine i lokalizacija, prekida kontinuiteta, dislokacije, promene veličine i lokalizacija patološkog procesa, što predstavlja značajnu pomoć hirurgu u izboru metode operativnog zahvata na lediranom nervu.

Svi autori koji su se dosad bavili neurografijom ukazuju da nije bilo nikakvih ispada u motornoj i senzitivnoj funkciji nerva nakon neurografije. Zbor toga bi ova indirektna tehnika neurografija mogla biti primenjena i na čoveku u dogledno vreme. Ovaj eksperimentalni rad ukazuje na takvu mogućnost.

Sažetak

Ovaj eksperimentalni rad prikazuje novi metod neurografije. N. ischiadicus žabe prikazujemo nakon intramuskularnog ubrizgavanja hidrosolubilnih jonskih jednih kontrastnih sredstava (Telebrix 300 i 30% kalijum jodid). Ascendentni tok jona joda postižemo uvođenjem električne potencijalne razlike između mesta ubrizgavanja i proksimalnog dela n. ischiadicusa. Ubrzo nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva prikazuju se proksimalni delovi n. tibialis i n. peroneusa communisa, kao i n. ischiadicus u celoj svojoj dužini.

Literatura

1. Bourrel P. La neurographie. Technique et interet. Revue de Chirurgie Orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur 1974; 60: 89—96.
2. Cave L, Fustec R, Basset A. Radiologie de la lepre. Les lésions nerveuses. Annales de radiologie 1965; 8: 71—6.
3. Jumašev GS, Kornienko VN, Abdusalamov RA. Neurografija v dijagnostike povređenij plečevogo spletenija. Ortopedija Travmatologija i Proteziranje. 1978; 9: 48—51.
4. Von Vara-Thorbeck R, Quesada-Munoz A, Ros-Die E. Neurographischer Nachweis peripherer Nervenverletzungen. Zentralblatt für Chirurgie 1982; 107: 1091—5.
5. Ingiani G. Neurographie experimentell. Studie über die Röntgenkontrast von peripheren nerven. Unfallchirurgie 1982; 8: 128—30.
6. Jušić A. Klinička elektromioneurografija i neuromuskularne bolesti. Zagreb: Jugoslovenska medicinska naklada, 1981; 51—79.

Adresa autora: Dr. Penev Bojan, Ul. «Dr. Ivana Ribara» br 111/23, 11070 Novi Beograd

The logo for SANOLABOR features a stylized graphic of three overlapping circles in shades of grey and white to the left of the company name. The name "SANOLABOR" is written in a large, bold, black, sans-serif font.

LJUBLJANA, CIGALETOVA 9

Telefon: **(061) 317-355**

Telex: **31-668 sanlab yu**

Telefax: **325-395**

Predstavništvo:

ZAGREB, Šulekova 12

Telefon: (041) 227-938

Iz prodajnega programa trgovine na debelo nudimo široko izbiro domačega in uvoženega blaga po konkurenčnih cenah, in sicer:

- rentgenske filme in kemikalije proizvajalcev »Fotokemika«, »KODAK«, »3 M — TRIMAX«, »AGFA GEVAERT« in drugih,
- medicinske instrumente, specialno medicinsko in sanitetno blago, potrošno blago za enkratno uporabo,
- medicinske aparate in rezervne dele zanje ter bolniško in drugo opremo,
- tekstilne izdelke, konfekcijo in obutev za potrebe zdravstvenih, proizvodnih in varstvenih organizacij,
- laboratorijske aparate, opremo, laboratorijske steklovino, reagente, kemikalije in pribor,
- aparate, instrumente in potrošno blago za zobozdravstvo.

V prodajalni na Cigaletovi 9 v Ljubljani prodajamo izdelke iz asortimana trgovine na debelo, s posebnim poudarkom na blagu za zobozdravstvo, nego bolnikov, ortopedskih pripomočkov in ostalemu blagu za široko potrošnjo.

Trgovina je odprta od ponedeljka od petka od 8. do 15.30 ure.



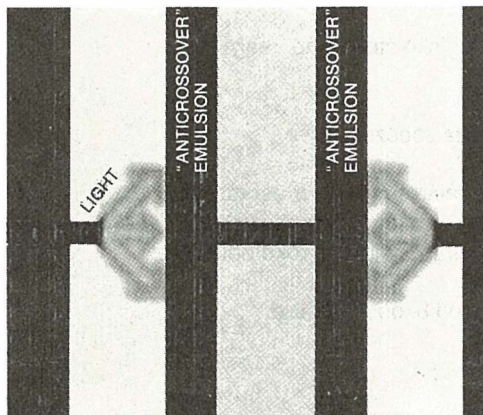
Dobavitelj

3M Trimax filmov/folij

Radiogrami visoke kakovosti
ob 90 % zmanjšanju žarkovne doze
v primerjavi z običajnimi sistemi

Pri **JC emulziji** (J-vezava in oglata zrna)
je uporabljena najnovejša 3M »anticrossover« tehnologija,
ki zagotavlja visoko ločljivost in veliko hitrost
ter s tem izboljšano kakovost posnetka.

1986 Film Trimax XD/A, XL/A "anticrossover" JC



34132 Trst — Italija, Piazza Libertà, 3, Tel.: 040/65577 — Tlx 461109 HELTS-I

POPRAVAK OŠTEĆENJA U DNA STANICA SISAVACA (PREGLED)

DNA REPAIR IN MAMMALIAN CELLS (REVIEW)

Osmak M

Abstract — All living organisms are exposed to numerous deleterious agents. The critical target for them in the cell is the DNA molecule. DNA unique sequence of nucleotides encodes the genetic information fundamental to control cellular metabolism and reproduction. Biological systems possess multiple enzymatic mechanisms involved in DNA repair. In this paper the DNA repair mechanisms in animal cells are reviewed: photoreactivation, excision repair, postreplication (recombination repair, and the removal of alkylating agents induced lesions by O^6 -methylguanine-DNA-methyl transferase. It was found that DNA lesions are preferentially repaired in expressed genes. Differences in the repair response to damage in selected genomic regions may account for some of the profound differences seen in the carcinogenic response in different tissues or when different organisms are compared.

UDC: 576.312.6

Key words: DNA repair, mammals

Review paper

Radiol lugosl 1989; 23: 305—10

Tokom svoga života čovjek je, kao i svi drugi živi organizmi, izložen djelovanju različitih štetnih agensa: ultravioletnom (UV) svjetlu, ionizirajućem zračenju, različitim kemijskim agensima. Takvi agensi mogu oštećivati svaki dio stanice: membrane, mitohondrije, ..., no kritična meta je u većini slučajeva deoksiribonukleinska kiselina (DNA) iz jezgre stanica.

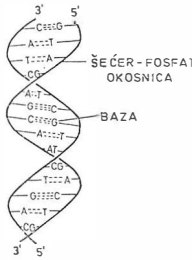
Molekula DNA sastoji se od dva komplementarna lanca (1). U njoj je sadržana genetska uputa, određena redoslijedom purinskih i pirimidinskih baza. Komplementarnost lanca bazira se na specifičnom sparivanju baza: adenin (A) se uvijek veže na timin (T), citozin (C) na gvanin (G) i obrnuto (slika 1). Točan redosljed baza nužan je za normalan metabolizam stanica i njihovu diobu. Trajne promjene u vrsti ili redoslijedu baza uzrokuju promjenu u genetskoj uputi (mutacije), što može rezultirati malignom izmjenom stanice (iz normalne u tumorsku) ili čak na staničnom smrću. Stoga je održavanje točne genetičke informacije od najveće važnosti za normalno funkcioniranje stanica. Tokom evolucije razvili su se različiti enzimatski sistemi za popravak oštećenja u DNA.

Enzimatski sistemi popravka oštećenja u DNA najprije su opisani i najbolje poznati na bakteriji *Escherichia coli*. To su fotoreaktivacija, eksciji-

zijski popravak i postreplikacijski/rekombinacijski popravak. Sva ta tri načina popravka nađena su i kod stanica sisavaca.

Fotoreaktivacija je najjednostavniji način popravka, a odvija se nakon djelovanja ultravioletnog svjetla (2, 3). Najbrojnija i biološki najznačajnija oštećenja koja nastaju u DNA su pirimidinski dimeri. Enzim fotolijaza veže se na pirimidinske dimere, pokazujući apsolutnu specifičnost za taj tip oštećenja (4). Nakon apsorpcije fotoreaktivirajućeg svjetla valne dužine 310—480 nm, dolazi do katalitičkog cjepanja ciklobutanskog prstena *in situ* i do monomerizacije, čime se uspostavlja normalna konfiguracija pirimidina (slika 2).

Fotoreaktivacija je intenzivno proučavana *in vitro*. Izolirani su i karakterizirani fotoreaktivirajući enzimi iz mnogih mikroorganizama i nekih sisavaca. Da li i kod sisavaca koji imaju placentu postoje takvi enzimi, u literaturi nalazimo kontradiktorne podatke. Neki istraživači nisu pronašli fotoreaktivirajući enzim unatoč ispitivanju različitih organa (mišići, mozak, bubrezi, koža, jetra, testes, ovarij) iz različitih vrsta placentarnih sisavaca. (miš, zec, štakor, tele i čovjek) (4, 5). Drugim istraživačima je uspjelo izolirati i karakterizirati fotoreaktivirajući enzim iz placentarnih sisavaca. Prvi opisani fotoreaktivirajući enzim humanog



Slika 1 — Dvolančna molekula DNA
Fig. 1 — DNA double helix

porijekla izoliran je iz leukocita (6). Kontradiktorni podaci koji su dobiveni in vitro, mogu se djelom objasniti razlikama u komponentama medija, vrsti stanica, te uvjetima uzgoja stanica koje mogu modificirati nastanak oštećenja u DNA i njihov popravak. Odgovor, da li fotoreaktivirajući enzimi zaista postoje kod placentalnih sisavaca, dala su ispitivanja rađena na ljudskoj koži in vivo. Rezultati su jasno pokazali, da se iz ljudske kože koja je bila izložena ultravioletnom svjetlu, a zatim fotoreaktivirajućem, vidljivom svjetlu uklanjaju pirimidinski dimeri i to vrlo brzo. Tokom prvih 1—2 minute izlaganja fotoreaktivirajućem svjetlu ukloni se preko pola pirimidinskih dimera iz DNA, dok se tokom deset minuta gotovo potpuno uklone nastala oštećenja (7).

Ekscizijski popravak, to jest popravak izrezivanjem, je kompleksni, enzimatski proces, koji se za razliku od fotoreaktivacije, odvija i bez prisustva vidljivog svjetla. Suprotno fotoreaktivaciji, koja je specifična samo za popravak pirimidinskih dimera, ekscizijskim popravkom uklanjaju se vrlo različita oštećenja izazvana brojnim fizikalnim i kemijskim agensima. Prvi podaci o

ovom tipu popravka zabilježeni su već davne 1964. godine (8, 9). Originalna shema dana u tim ranim radovima zadržana je uz manje modifikacije do danas (slika 2).

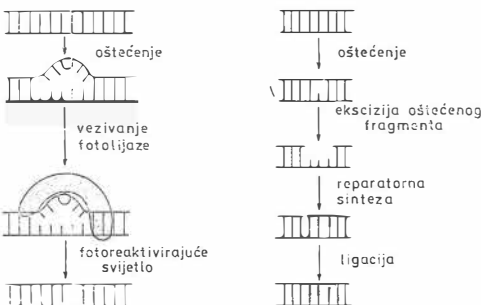
Ekscizijski popravak odvija se u četiri stepenice: a) urezivanje oštećenog lanca, b) ekscizija (izrezivanje) fragmenta DNA sa oštećenjem, c) reparacijska sinteza: DNA polimeraza ispunjava nastalu prazninu odgovarajućim komplementarnim bazama na temelju informacije sa neoštećenog lanca, i d) ligacija: rekonstrukcija oštećenog mjesta koja završava djelovanjem DNA-ligaze. Ligaza kovalentno povezuje novo-sintetizirani fragment sa starim, neoštećenim djelom lanca.

Složenost početnog koraka ekscizijskog popravka ovisi o vrsti oštećenja. Naime, najbrojnije promjene koje se dešavaju u DNA, događaju se spontane i posljedica su termalne fluktuacije. Tako se dnevno oko 5000 purinskih baza gubi iz DNA svake humane stanice uslijed termalnog loma njihove N-glikozidne veze sa deoksiribozom (depurinacija). Slično, spontana deaminacija citozina u uracil dešava se oko 100 puta dnevno po genomu stanica. Oštećenja baza dešavaju se i pod utjecajem vanjskih faktora, kao na primjer djelovanjem alkilirajućih agensa, uslijed čega se adiraju metilne ili etilne grupe na baze. Popravak ovakvih i sličnih oštećenja ovisi o bateriji specifičnih enzima zvanih DNA-glikozilaze. Svaki od njih prepoznaje određeni tip izmjene baze u DNA (deaminirane baze, alkilirane baze, baze sa otvorenim prstenom...) i uklanja sa deoksiriboze (10). Danas je poznato preko dvadeset takvih enzima. Zbog njihove raznolikosti, oštećena baza brzo se prepoznaje i ukloni sa šećera ostavljajući mjesto bez baze. Uz to mjesto endonukleaza će prekinuti fosfodiesteri vez (incizija).

Ukoliko se radi o velikim oštećenjima na DNA koja nastaju kovalentnom reakcijom nekog agensa i DNA, na primjer benzpirena, multienzimatski sistem neće više prepoznavati izmjenjenu bazu, nego distorziju na DNA nastalu uslijed oštećenja. Endonukleaza će cijepati fosfodiesteri vez uz distorziju (11).

Koliki će se fragment izrezati zajedno sa oštećenjem iz lanca DNA i popuniti reparatorskom sintezom, ovisi o vrsti i opsegu oštećenja (12). Tipičan primjer izrezivanja i popravka malog fragmenta DNA opažen je nakon djelovanja x ili gama zraka. Po oštećenom mjestu izrezuje se 3—4 nukleotita. Nakon tretmana kemijskim agensima, ovisno o oštećenju koje nastaje u DNA, izrezivat će se mali (engl. short-patch) ili veliki fragmenti (engl. long-patch) iz oštećenog lanca DNA (13).

FOTOREAKTIVACIJA EKSCIZIJSKI POPRAVAK



Slika 2 — Shematski prikaz fotoreaktivacije i ekscizijskog popravka (za spontanu depurinaciju)

Fig. 2 — Illustration of photoreactivation and excision repair (for spontaneous depurination)

Ekscizijski popravak ne samo da se odvija u nekoliko sukcesivnih stepenica, nego su i enzimi (enzimski kompleksi) koji sudjeluju u njima produkti više gena. Kod bakterije *E. coli* su barem četiri gena: *uvrA*, *uvrB*, *uvrC* i *uvrD* uključeni u inciziju (pregledni članak, 14), kod kvasca *Saccharomyces cerevisiae* barem pet (15), a kod humanih stanica barem deset.

Prvi podaci o humanim genima uključenim u ekscizijski popravak DNA dobiveni su na prirodnim mutantima *Xeroderma pigmentosum*. (Mutanti su stanice kojima nedostaju pojedini enzimi uključeni u popravak oštećenja na DNA pa su stoga osjetljiviji na određene agense koji oštećuju DNA. *Xeroderma pigmentosum* (XP) je humana recesivna autosomalna bolest. Pacijenti oboljeli od XP ekstremno su osjetljivi na sunčevo svjetlo (16). Oni puno češće i ranije oboljevaju ne samo od raka kože, nego i od drugih vrsta tumora na unutarnjim organima. Najvjerojatniji uzrok tome je defekt u inciziji (17, 18). Budući da stanice pacijenata sa XP spadaju u barem devet komplementacijskih grupa (komplementacijske grupe stanica su takve grupe, koje nakon međusobne fuzije mogu popravljati određena oštećenja, budući da su defekti u popravku tih oštećenja ovisno o produktima gena različitih alela) (19), znači da je barem devet produkata gena uključeno u inciziju kod humanih stanica.

Mada se čini, da bi XP stanice mogle biti pogodan sistem za identifikaciju humanih gena uključenih u ekscizijski popravak, u stvarnosti se pokazalo, da to nije tako. Stoga su izolirani mutanti stanica kineskog hrčka CHO (20). Od sedam komplementacijskih grupa osjetljivih na UV svjetlo, prvih pet ima defekt u početnom koraku ekscizijskog popravka, to jest u inciziji (21). Dok su kod bakterija poznati brojni geni uključeni u ekscizijski popravak kao i fini mehanizam njihove regulacije, danas je poznato nekoliko humanih gena koji su uključeni u ekscizijski popravak. Prvi izolirani gen bio je ERCC-1 (prema engleskom jeziku Excision Repair Complementing Chinese hamster) koji popravlja oštećenja izazvana UV svjetlom u komplementacijskoj grupi 2 CHO mutanata (22). Taj gen lociran je na devetnaestom kromosomu. ERCC-2 gen popravja oštećenja u komplementacijskoj grupi 1 (23), ERCC-3 oštećenja u grupi 3, a ERCC-5 oštećenja, u komplementacijskoj grupi 5. ERCC-3 smješten je na drugom, a ERCC-5 na trinaestom kromosomu (24). Najnoviji rezultati pokazuju, da ERCC-1 ne može popraviti defekt u popravku oštećenja ni u jednoj od devet do sada poznatih komplementacijskih grupa XP (25). Prema tome, barem deset gena (devet iz XP i

ERCC-1) je uključeno u prvi korak ekscizijskog popravka kod humanih stanica, što ukazuje na veliku kompleksnost ovog popravka.

Fotoreaktivacijom ili ekscizijskim popravkom ne mogu se popraviti sva oštećenja koja nastaju u DNA. U nekim slučajevima nastaju oštećenja u oba lanca DNA i to približno na istom mjestu. Primjer za to jesu dvolančani lomovi koji mogu nastati nakon djelovanja gama ili x zraka. Oštećenja u oba lanca DNA mogu nastati i nakon tretmana stanica kemijskim agensima. Tako na primjer *cis*-diklorodiamin platina, citostatik koji se standardno koristi u kemoterapiji tumora, osim adukata, stvara i unakrsne veze između baza na istom ili komplementarnom lancu DNA. Oštećenja u oba lanca DNA mogu nastati i na drugi način. Ukoliko se oštećenja u jednom lancu DNA nisu popravila prije replikacije, na primjer, ako su u lancu DNA ostali pirimidinski dimeri, kad multienzimatski kompleks uključen u replikaciju dođe do takvog mjesta, ostavit će na mjestu nasuprot oštećenju prazninu.

Oštećenja u oba lanca DNA mogu se djelomično popraviti (26) homolognom rekombinacijom, to jest izmjenom identičnih djelova istih kromosoma (1, 27). Uvjet za to je, da dvije identične (homologne) molekule DNA, od kojih jedna ima oštećenja u oba lanca DNA, a druga nema oštećenje u tom djelu molekule, dođu u tijesan kontakt. Praznine u nosintetiziranom lancu mogu se popuniti djelovima »starih« lanaca. Po završetku rekombinacije, molekule se razdvajaju, a praznine zaostale u starom lancu DNA mogu popuniti reparatornom sintezom na temelju informacije sa komplementarnog lanca. Ovakav način popravka zove se postreplikacijski ili rekombinacijski. Relativno se malo zna o enzimima koji su kod stanica sisavaca uključeni u rekombinacijski popravak. Do danas nije poznat niti jedan humani gen iz rekombinacijskog popravka.

Oštećenja u DNA nastala nakon djelovanja alkilirajućih agensa mogu se popraviti na poseban način. Od alkilirajućih agensa najbolje je proučeno djelovanje monoalkilirajućeg agensa *N*-metil-*N'*-nitro-*N*-nitrozo gvanidina (MNNG), pa se dalje navedeni podaci uglavnom odnose na taj spoj. Kod bakterija je nađeno, da su oštećenja odgovorna za smrt stanice nakon djelovanja alkilirajućih agensa 3-metil adenin i 3-metil gvanin (28, 29). Za nastanak mutacija odgovorna je lezija O^6 metil gvanin (O^6 -MG) (30, 31). Alkilacija na O^6 poziciji gvanina dovodi do krivog sparivanja baza što ima za posljedicu točkastu mutaciju. Enzim koji in situ popravja takva oštećenja zove se O^6 metil gvanin DNA metil transferaza (O^6 -MT) (23). Metil transferaza

popravlja oštećenja O^6 metil gvanin, O^4 metil timin i metilfosfotriester. Popravak ima dvije odvojene metil transferaza funkcije. U obje reakcije metilna grupa prenosi se sa DNA na molekulu metiltransferaze, ali na dva odvojena mjesta: akceptor za metilnu grupu sa O^6 metil gvanina je cistein na 321. poziciji enzima, a akceptor za metilnu grupu sa metilfosfotriestera cistein na 69. poziciji (32). Regulacija indukcije enzima metiltransferaze kod bakterija relativno je dobro poznata i danas se zna da ona obuhvaća koordiniranu aktivnost barem tri gena (pregledni članak, 14).

O popravku oštećenja nastalih u stanicama sisavaca nakon djelovanja alkilirajućih agensa znade se puno manje. Neosporno je utvrđeno, da je O^6 -MG oštećenje odgovorno i za nastanak mutacija kod stanica sisavaca (33, 34). Publicirani podaci ukazuju, da bi ta ista lezija mogla biti odgovorna i za smrt stanica (35, 36, 37, 38), ali da ta lezija možda na različit način utječe na smrtnost stanica i nastanak mutacija (39). Enzim koji popravlja oštećenja nastala nakon djelovanja alkilirajućih agensa na stanice sisavaca također je O^6 -metil gvanin DNA metil transferaza. Ovaj enzim razlikuje se od MT iz bakterija kao glavno po tome, što skoro isključivo uklanja male alkilne grupe sa O^6 pozicije na gvaninu, te vrlo neefikasno uklanja alkilne grupe sa alkilfosfotriestera ili O^4 timina (34).

Stanice koje ne proizvode enzim metiltransferazu zovu se Mer^- ili Mex^- stanice. Takve stanice su osjetljivije na alkilirajuće agense (40, 41), odnosno one ne mogu popraviti oštećenja u virusima unešenim u stanice, ako su virusi prije unosa u stanice bili tretirani sa alkilirajućim agensima (42). U Mer^- ili Mex^- stanice ubrajaju se neke tumorske stanice, kao i neke stanične linije transformirane DNA ili RNA virusima (43). Posebnu iznimku u pogledu enzima O^6 metil gvanin DNA metil transferaze predstavljaju stanice glodavaca. Unatoč tome što ne proizvode O^6 -MT, one jednako dobro preživljavaju tretman sa alkilirajućim agensima (44, 45, 46, 47). Danas još nije jasan razlog tome: da li ove stanice mogu tolerirati veću količinu oštećenja u DNA, da li kod ovih stanica ciljna molekula djelovanja metilirajućih spojeva nije DNA, nego neka druga, ili možda dolazi u povećanoj mjeri do inaktivacije alkilirajućih agensa prije nego li »dospiju« do DNA.

Kada se ispituju kompleksni odnosi između popravka oštećene DNA u stanicama i bioloških posljedica, kao što su preživljenje, mutageneza i maligna transformacija, pretpostavlja se, da je popravak oštećenja uniforman u cijelom genomu stanica i u cijeloj populaciji. No novija istraživanja pokazuju, da se oštećenja u DNA

popravljuju bolje u nekim djelovima genoma i to u onima koji se aktivno transkribiraju.

Danas najbolje proučen agens koji oštećuje DNA je ultravioletno (UV) svjetlo. U animalnim i humanim stanicama najbrojnija i najznačajnija oštećenja u DNA nastala nakon djelovanja UV svjetla su pirimidinski dimeri. Istraživanja su pokazala, da stanice glodavaca (miš, hrčak, ...) u cijelini slabo popravljaju pirimidinske dimere, dok ih humane stanice uklanjaju gotovo potpuno. No unatoč velikoj razlici u uklanjanju oštećenja iz genoma stanica, obje vrste stanica podjednako preživljavaju izlaganje UV svjetlu. Kao moguće objašnjenje nastala je hipoteza, da bi veliko preživljenje stanica glodavaca (obzirom na velik broj preostalih nepopravljenih oštećenja u DNA), moglo biti posljedica preferencijalnog popravka oštećenja u transkripcijski aktivnim genima. Ovu hipotezu potvrdili su eksperimentalni rezultati, za što je naročito zaslužna grupa iz Stanforda (Kalifornija) sa voditeljem prof. Hanawaltom (48). Kao gen na kojem je praćen popravak oštećenja izabran je gen koji sintetizira enzim dihidrofolat reduktazu (DHFR), ključni enzim u metaboličkom putu nastanka prekursora molekula za sintezu DNA i proteina (inhibicijom ovog enzima zaustavlja se rast stanica i uzrokuje njihova smrt). Nakon djelovanja UV svjetla iz stanica kineskog hrčka uklanja se tokom 8 sati oko 60 % dimera iz DHFR gena, dok se iz ukupnog genoma stanice ukloni samo 15 % dimera i to tokom 24 sata (49, 50). Kod humanih stanica oštećenja u aktivnim genima popravljaju se brže nego li u neaktivnim. Iz ukupnog genoma humanih stanica ukloni se tokom 24 sata oko 70 % oštećenja, od toga oko 25 % tokom prva četiri sata. U aktivnom DHFR genu za 4 sata popravi se oko 60 % oštećenja (51). Opseg popravka oštećenja u aktivnim genima humanih stanica ovisi o prirodni agensa koji oštećuje DNA (52). Bolji ili brži popravak oštećenja u aktivnim genima mogao bi imati nekoliko uzroka: a) enzimi važni za popravak DNA lakše dolaze do aktivnih gena, dok su oštećenja u kondenziranim, neaktivnim regijama manje dostupna takvim enzimima; b) aktualna konformacija DNA u funkcionalno različitim statusima bitna je za prepoznavanje oštećenja i popravak (za transkripciju DNA u stanicama sisavaca potrebna je određena tercijarna struktura DNA); c) oštećenja u aktivnim i neaktivnim genima popravljaju se različitim mehanizmima; d) zaustavljanje transkripcije na oštećenju i otpuštanje RNA polimeraze moglo bi služiti kao specifični signal za ubrzani popravak oštećenja u aktivnim genima. Prema tome, mogućnost popravka oštećenja u DNA stanica sisavaca ovisit će o tipu oštećenja, njegovoj pre-

ciznoj lokalizaciji u genomu kao i o funkcionalnom stanju DNA na tome mjestu.

Zbog heterogenosti u popravku oštećenja mogu nastati razlike u biološkom odgovoru oštećenja: posljedice nepopravljenog ili krivo popravljenog oštećenja ovisit će o mjesto oštećenja u DNA, to jest o tome da li je to oštećenje nastalo u aktivnom ili neaktivnom djelu genoma. Na taj način mogli bi se objasniti i različita sposobnost indukcije tumora u različitim tkivima i različitim organizmima nakon djelovanja karcinogena.

Podaci prikazani u ovom preglednom članku pokazuju, da u stanicama postoje različiti sistemi za popravak oštećenja u DNK. Pomoću njih DNK, unatoč svakodnevnom izlaganju brojnim fizikalnim i kemijskim štetnim agensima, zadržava svoj integritet, a time i vijabilnost stanica i mogućnost diobe. Najjednostavniji način opravka opažen je nakon djelovanja ultravioletnog svjetla. Objašnjenje za to vjerojatno je u činjenici, da je život na zemlji od svoga postanka (do danas) bio izložen ultravioletnom svjetlu, pa da su vrlo rano morali nastati jednostavni sistemi za popravak ovako nastalih oštećenja. Tokom evolucije razvili su se složeniji sistemi za popravak DNK. Značajna homologija između gena uključenih u ekscizijski popravak kod ljudi (ERCC-1), kvasca (RAD 10) i bakterija (uvrA i uvrC) (25, 53), ukazuju na evolucijski očuvan sistem za popravak DNK.

Sažetak

Živi organizmi izloženi su brojnim štetnim agensima. Njihova kritična meta u stanicama je molekula deoksiribonukleinska kiselina (DNA). Specifičan slijed nukleotida u DNA daje genetsku informaciju neophodno za normalni stanični metabolizam i diobu. Biološki sistemi na nekoliko načina mogu popraviti oštećenja u DNA. U ovom preglednom članku prikazani su mehanizmi popravka DNA oštećenja u stanicama sisavaca: fotoreaktivacija, ekscizijski popravak, postreplikacijski rekombinacijski popravak, i uklanjanje oštećenja izazvanih alkilirajućim agensima pomoću enzima O⁶-metil gvanin-DNA metil transferaze. Opaženo je, da se oštećenja u DNA preferencijalno popravljaju u aktivnim genima. Razlike u popravku oštećenja u pojedinim djelovima genoma mogle bi biti uzrok različitom odgovoru na karcinogene u različitim tkivima, odnosno u različitim organizmima.

Literatura

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Molecular biology of the cell. Garland Publishing Inc., New York — London, 1983.
2. Setlow JK, Setlow RB. Nature of photoreactivable ultraviolet lesion in DNA. *Nature* 1963; 197, 560—3.
3. Sutherland BM. Enzymatic photoreactivation of DNA. U: DNA repair mechanisms (Hanawalt, P. C., Friedberg, E. C., Fox C. F., eds.) Academic Press New York, 1987; (113—122).
4. Cook JS, McGrath JR. Photoreactivating-enzyme activity in Metazoa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967; 58: 1359—65.
5. Trosko JE, Isoun M. Lack of photoreactivation in human cells grown in vitro. *Int J Radiat Biol* 1970; 18: 271—5.
6. Sutherland BM. Photoreactivating enzyme from human leukocytes. *Nature* 1974; 248: 109—12.
7. D'Ambrosio SM, Whetstone J, Slazinski L, Lowrey E. Photorepair of pyrimidine dimers in human skin in vivo. *Photochem Photobiol* 1981; 34: 461—4.
8. Boyce RP, Howard-Flanders P. Release of ultraviolet induced thymidine dimers from DNA in *E. Coli* K-12. *Proc Natl Acad Sci USA* 1964; 51: 293—300.
9. Setlow RB, Carrier WL. The disappearance of thymidine dimers from DNA: an error-correcting mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1964; 51: 226—31.
10. Lindahl T. An glycosylase from *Escherichia coli* that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosin residue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 3649—53.
11. Grossman L, Braun A, Feldberg R, Mahler I. Enzymatic repair of DNA. *Annu Rev Biochem* 1975; 44: 19—43.
12. Regan JD, Setlow RB. Two forms of repair in the DNA of human cells damaged by chemical carcinogens and mutagens. *Cancer Res* 1974; 34: 3318—25.
13. Francis AA, Snyder RD, Dunn WC, Regan JD. Classification of chemical agents as to their ability to induce long- or short-patch DNA repair in human cells. *Mutat Res* 1981; 83: 159—69.
14. Valker GC. Inducible DNA repair systems. *Ann Rev Biochem* 1985; 54: 425—57.
15. Reynolds EJ, Friedberg EC. Molecular mechanisms of pyrimidine dimer excision in *Saccharomyces cerevisiae*: incision of ultraviolet-irradiated deoxyribonucleic acid in vivo. *J Bacteriol* 1981; 146: 692—704.
16. Kraemer KH. Heritable diseases with increased sensitivity to cellular injury. U: Update: Dermatology in General medicine. (Fitzpatrick, TB., Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds.) McGraw-Hill-Book Company, New York, 1983 (113—42).
17. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* 1966; 218: 652—6.
18. Cleaver JE. Xeroderma Pigmentosum. U: The metabolic bases of inherited disease (Stabury, JB, Wyngaarden, JB, Fredrickson, DS, Goldstein, JL, Brown, M S, eds.) Mc Grow-Hill, Book Company, New York, 1983; (1227—48).
19. Fisher EW, Keijzer W, Thielmann HW, Popanda O, Bohnert E, Edler L, Jung EG, Bootsma D. A ninth complementation group in xeroderma pigmentosum, XPI. *Mutat Res* 1985; 145: 217—5.
20. Thompson LH, Bush DB, Brookman KW, Mooney CI, Glaser PA. Genetic diversity of UV sensitivity of UV-sensitive DNA-repair mutants of Chinese hamster ovary cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3734-7.
21. Thompson LH, Brookman KW, Dillehay LE, Mooney CL, Carrano AV. Hypersensitivity to mutation and sister-chromatid exchange induction in CHO cell mutants defective in incising DNA containing UV-lesions. *Somatic Cell Genet* 1982; 8: 759—73.
22. Van Duin M, De Wit J, Odijk H, Westerveld A, Yasui A, Koken HM, Hoeijmakers JHJ, Bootsma D. Molecular characterization of the human excision repair gene ERCC-1: cDNA cloning and amino acid homology with the yeast DNA repair gene RAD 10. *Cell* 1986; 44: 913—3.
23. Weber CA, Salazar EP, Stewart SA, Thompson LH. Molecular cloning and biological characterization of a human gene, ERCC-2, that corrects the nucleotide

excision repair defect in CHO UV5 cells. *Mol Cell Biol* 1983; 8: 1137—46.

24. Thompson LH, Carrano AV, Sato K, Salazar EP, White BF, Stewart SA, Minkler JL, Siciliano MJ. Identification of nucleotide-excision-repair genes on human chromosomes 2 and 13 by functional complementation in hamster-human hybrids. *Somat Cell Genet* 1987; 13: 539—51.

25. Van Duin M, Vredevelt G, Mayne LV, Odijk H, Vermeulen W, Klein B, Weeda G, Hoeijmakers JHJ, Bootsma D, Westerveld A. The cloned human DNA excision repair gene ERCC-1 fails to correct xeroderma pigmentosum complementation groups A through I. *Mutat Res* 1989; 217: 83—92.

26. Corry PM, Cole A. Double strand rejoining in mammalian DNA. *Nature New Biology* 1973; 245: 100—1.

27. Resnick MA. The induction of molecular and genetic recombination in Eucariotyc cells. U: *Advances in Radiation Biology* (Lett, JT., and Adler, H, eds.) Academic Press, New York, 1979; (175—218).

28. Evensen G, Seeberg E. Adaptation to alkylation resistance involves the induction of a DNA glycosylase. *Nature* 1982; 296: 773—5.

29. Karran P, Hjelmgren T, Lindhal T. Induction of a DNA glycosylase for N-methylated purines is a part of the adaptive response to alkylating agents. *Nature* 1982; 296: 770—3.

30. Jeggo P. Isolation and characterization of *Escherichia coli* K-12 mutants unable to induce the adaptive response to simple alkylating agents. *J Bacteriol* 1979; 139: 783—91.

31. Schendel PF, Robins PE. Repair of 0⁶-methylguanine in adapted *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 6017—20.

32. Demple B, Sedgwick B, Robins P, Totty N, Waterfield MD, Lindhal T. Active site and complete sequence of the suicidal methyltransferase that counters alkylation mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 2688—92.

33. Laval F, Laval J. Adaptive response in mammalian cells: Crossreactivity of different pretreatments on cytotoxicity as contrasted to mutagenicity *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 1062—6.

34. Yarosh DB. The role of 0⁶-methylguanine-DNA methyltransferase in cell survival, mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res* 1985; 145: 1—16.

35. Babich MA, Day III RS. Exogenous 0⁶-methylguanine inhibits adduct removal and sensitizes human cells to killing by the chemical carcinogen N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Mutat Res* 1987; 184: 245—54.

36. Brennand J, Margison GP. Expression in mammalian cells of a truncated *Escherichia coli* gene coding for 0⁶-alkylguanine alkyltransferase reduces the toxic effects of alkylating agents. *Carcinogenesis* 1986; 7: 2081—4.

37. Ishizaki K, Tsujimura T, Fujio C, Yangpei Z, Yawata H, Nakabeppu Y, Seguchi M, Ikenaga M. Expression of the truncated *E. Coli* 0⁶-methyltransferase gene in repair-deficient human cells and restoration of cellular resistance to alkylating agents. *Mutat Res* 1987; 184: 121—12.

38. Kataoka H, Hall J, Karan P. Complementation of sensitivity to alkalizing agents in *Escherichia coli* and Chinese hamster cells ovary by expression of a cloned bacterial DNA repair gene. *EMBO J* 1986; 5: 3195—200.

39. Domoradzki J, Pegg AE, Dolan ME, Maher VM, McCormick JJ. Depletion of 0⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase in human fibroblasts increases the mutagenic response to N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Carcinogenesis* 1985; 6: 1823—6.

40. Baker RM, van Voorhis WC, Spencer LA, HeLa cell variants that differ in sensitivity to monofunctional alkylating agents, with independence of cytotoxic and mutagenic responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 5249—53.

41. Sklar RM, Strauss BS. 0⁶-methylguanine removal by competent and incompetent human lymphoblastoid lines from the same male individual. *Cancer Res* 1983; 43: 3316—20.

42. Day III RS, Ziolkowski CHJ. Human brain tumor cell strains with deficient host-cell reactivation of N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine-damaged adenovirus 5. 1979; 279: 797—9.

43. Day III RS, Ziolkowski CJ, Scudiero DA, Meyer SA, Lubiniecki AS, Girardi AJ, Galloway SM, Bynum GD. Defective repair of alkylated DNA by human tumor and SV40 transformed human cell strains. *Nature* 1980; 288: 724—7.

44. Foote RS, Mitra S. Lack of induction of 0⁶-methylguanine-DNA-methyl-transferase in mammalian cells. *Carcinogenesis* 1984; 5: 277—81.

45. Goth-Goldstein R. Inability of Chinese hamster ovary cells to excise 0⁶-alkylguanine. *Cancer Res* 1980; 40: 2623—4.

46. Ikenaga M, Tsujimura T, Chang HR, Fujio C, Zhang YP, Ishizaki K, Kataoka H, Shima A. Comparative analysis of 0⁶-methylguanine methyl-transferase activity and cellular sensitivity to alkylating agents in cell strains derived from a variety of animal species. *Mutat Res* 1987; 184: 161—8.

47. Waren W, Crathorn AR, Shooter KV. The stability of methylated purines and methylphosphotriesters in the DNA of V79 cells after treatment with N-methyl-N-nitrosourea. *Biochem Biophys Acta* 1979; 563: 82—8.

48. Hanawalt. Preferential DNA repair in expressed genes. *Environ Health Perspec* 1987; 76: 9—14.

49. Bohr VA, Smith CA, Okumoto DS, Hanawalt PC. DNA repair in an active gene: Removal of pyrimidine dimers from the DHFR gene of CHO cells is much more efficient than in the genome overall. *Cell*, 1985; 40: 359—69.

50. Bohr VA, Okumoto DS, Hanawalt PC. Survival of UV-irradiated mammalian cells correlates with efficient DNA repair in an essential gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986; 83: 3830—3.

51. Mellon I, Bohr VA, Smith A, Hanawalt PC. Preferential DNA repair of an active gene in human cells. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 8878—82.

52. Vos JH, Hanawalt PC. Processing of psolaren adducts in an active human gene: Repair and replication of DNA containing monoadducts and interstrand cross-links. *Cell* 1987; 50: 789—99.

53. Van Duin M, van der Tol J, Warmerdam P, Odijk H, Meijer D, Westerveld A, Bootsma D, Hoeijmakers JH J. Evolution and mutagenesis of the mammalian excision repair gene ERCC-1. *Nucleic Acids Res* 1986; 16: 5305—22.

Adresa autora: dr Maja Osmak, Institut »RUDER BOŠKOVIĆ« OOUR Eksperimentalna biologija i medicina, Bijenička c. 54, p. p. 1016, 41000 Zagreb



IMP IZIP inženiring, zastopanje, izobraževanje, projektiranje,
proizvodnja, Ljubljana, n. sol. o
TOZD inženiring, Ljubljana, n. sol. o.

VAŠ PARTNER PRI INVESTICIJSKI DEJAVNOSTI

- Izkušnje** — izdelava ekspertiz in študij razvojnih in investicijskih programov vseh vrst, investicijsko-tehnične dokumentacije, licitacijske dokumentacije (tenderjev) za objekte ali posamične vrste del
- Iskanja** — gradnja objektov, izvajanje tehnične asistence, zagotavljanje dobav za gradnjo, obratovanje in vzdrževanje
- poskusni zagoni zgrajenih objektov ali postrojov (sistemov), vodenje obratovanja, vzdrževanje objektov oz. postrojov (sistemov)
- Izzivi** — izvajanje tehničnega nadzora pri gradnji
- izobraževanje kadrov uporabnikov objektov oz. postrojov (sistemov)

Začeli smo pred štiridesetimi leti, z okrog štiridesetimi zaposlenimi. Na svojo razvojno pot smo lahko ponosni. Stalnica, ki jo opredeljuje, je nenehna rast; ne samo količinska, ampak predvsem kakovostna. To niso samo kilometri, tone, številke, tabele in bilance, ampak predvsem človek. Ves čas delujemo na področju zagotavljanja boljše kakovosti človekovega življenja, in zlasti njegovega počutja.

IMP — IZIP
TOZD INŽENIRING
Ljubljana, Titova 37



**XXIII JUGOSLAVENSKI SASTANAK
ZA NUKLEARNU MEDICINU
Zadar, 27.—30. 9. 1989.**



Organizator: Zavod za nuklearnu medicinu
KBC i Medicinskog fakulteta u Zagrebu,
Rebro, Kišpatićeva 12, 41000 Zagreb
Telefon: (041) 233-850

PRVA OBAVIJEST

Poštovana kolegice, poštovani kolega!

Upravo ove godine navršava se 30 godina od osnivanja Zavoda za nuklearnu medicinu u Zagrebu. Tim povodom Zavod organizira XXIII Jugoslavenski sastanak za nuklearnu medicinu. Sastanak će se održati u Zadru od 27. do 30. 9. 1989. godine. U okviru skupa održat će se i Sastanak tehničara i medicinskih sestara u nuklearnoj medicini, te izložba nuklearno-medicinske opreme i preparata.

Znanstveni i stručni program sadrži ove teme:

- 1. Nuklearna medicina*
- 2. Morfologija štitnjače*
- 3. Medicinski aspekti nuklearnog akcidenta.*

Programom su predviđena usmena izlaganja, diskusije, poster, pregledna izlaganja i tematske diskusije. Sve sudionike sastanka molimo da prijave svoje sudjelovanje i radove najkasnije do 15. 4. 1989., te predlože u kojem obliku žele prezentirati svoj rad. Bude li prijavljenih usmenih izlaganja mnogo, Redakcijski odbor zadržava pravo da dio takvih radova usmjeri na postere, o čemu će autori biti pravovremeno obaviješteni.

Smještaj svih učesnika sastanka osiguran je u hotelima B kategorije hotelskog naselja Borik u Zadru, u dvokrevetnim i manjem broju jednokrevetnih soba. Rezervacije hotelskog smještaja vršiti će se posebnim karticama, koje će biti priložene uz slijedeću obavijest.

Organizacijski odbor

TRACE METALS IN DNA MOLECULES OBTAINED FROM WHEAT GERMS

Huljev D

Abstract: The concentration of Ag, Co, Fe, Sb, Sc, Se, Sr and Zn in DNA macromolecules isolated from wheat germs was examined by means of NAA. Results indicate that the investigated trace elements are associated with DNA molecules. The concentrations of the used chemicals and solvents, with a controlled metal content, were so low as to prevent any contamination of the isolated DNA molecules. All these results suggest that the metals are an integral part of the DNA molecules.

UDC: 576.312.38

Key words: wheat germs-analysis, DNA, trace elements

Orig. sci. paper

Radiol. Iugosl. 1989; 23: 213—5

Introduction — Many metal ions are essential for biochemical processes; but whether essential or nonessential, all metal ions come into the cell from the environment (1). The trace metals, particularly those of the first transition metal series, are found in DNA prepared from a number of sources (2). Metal deficiency in human body produces characteristic diseases (3). Excesses of metal ions lead to several pathological perturbations including neoplastic diseases (4).

The study attempted to demonstrate whether metals are a real part of the DNA macromolecule and not contaminant deriving from the micro- and macro-environment (5).

Materials and methods — All chemicals and solvents were purified several times by distillation and sublimation. The metal content was also controlled by neutron activation analysis. DNA isolation from wheat germs (6): 100 g of wheat germs were homogenized with 50 ml of 0,15 M NaCl + 0,1 M EDTA at pH = 8 for 1,30". 200 ml of 2% SDS (sodium dodecyl sulphate) solution were added with gradual stirring for an additional three minutes. The contents were then transferred into a 1-litre Erlenmayer flask with a ground stopper. 250 ml of redistilled water saturated (pH 7) phenol were added next, and the

flask was shaken for one hour. The solution was then centrifuged for 1 hour at 3000 PPM. 300 ml of a chloroform: isoamyl alcohol = 24:1 mixture were added to the centrifuged water layer (300 ml), and shaken for 15 minutes. The solution was centrifuged for 40 minutes. The obtained water layer of about 225 ml (dyed red-brown) was sedimented with 510 ml of ethanol. The sediment was centrifuged and dissolved in 150 ml of diluted cytrate buffer with the addition of 70 gamma/ml (5,25 ml) of ribonuclease (2000 gamma/ml solution). The incubation is run for 30 min. at 37 °C. Deproteinization is performed with 150 ml of chloroform: isoamyl alcohol = 24:1 for 10 minutes, followed by centrifuging. 53 ml of 3M sodium acetate and 0.001 M EDTA were added to the 150 ml water layer, and sedimented with 113.9 ml of isopropanol. 0.0168 g of DNA thread were isolated by winding. The rest was centrifuged, and the sediment dissolved in 25 ml of diluted cytrate buffer. 7.25 ml of 3 M sodium acetate was added to the solution, and sedimented with 17.95 ml of isopropanol. 0.022 g of DNA were isolated by winding. Sedimentation with isopropanol continued until DNA threads were wound, which required 6 sedimentation runs. The isolated DNA was first rinsed in 70% alcohol, then in 80 and 90% ethanol, and

Metals	Concentration of trace elements ($\mu\text{g/g} = \text{ppm}$)							
	Ag	Co	Fe	Sb	Sc	Se	Sr	Zn
Phenol (90%)	*	0.005	0.08	*	*	0.05	0.01	0.008
Water	*	0.01	0.09	*	*	0.02	0.03	0.003
Alcohol	*	0.01	0.03	*	*	0.01	0.07	0.001

* Below the sensitivity of the analytical method.

Table 1 — Neutron activation analysis of 90% solution of phenol water and alcohol

Metals	Concentration of trace elements ($\mu\text{g/g} = \text{ppm}$)							
	Ag	Co	Fe	Sb	Sc	Se	Sr	Zn
Wheat germs	0.008	0.05	250.0	0.006	0.001	2.0	1.5	5.0
DNA	90.0	5.0	90.0	2.0	0.2	110.0	260.0	70.0

Table 2 — Metal content in DNA obtained from wheat germs, and in wheat germs

finally vacuum-dried. The dried DNA weighed 0.10783 g.

The results are presented in Table 1 and 2. By using the dialysis approach under different circumstances we wanted to demonstrate that the metals were bound to different functional groups and, hence, with a bond of varying strength. Trace elements content were investigated in DNA by a previously described procedure (2).

Results — The content of metals presented in DNA isolated from wheat germs is reviewed in Table 2. The same table also lists the results of wheat germ metal analysis. DNA contain a significantly higher concentration of all the studied metals. Tables 1 and 2 obviously show that the described isolation method could not contaminate the DNA molecules because they could not present such a high metal content even if the entire metal quantity had crossed from the solvent and the remainder of the wheat germs to the DNA molecule.

Discussion — RNA and DNA molecules contain very reactive functional groups and compounds which may by themselves react very easily, in physiological conditions, with metal ions forming a number of very stable compounds (7).

Our results obtained by metal NAA mainly match the data reported elsewhere. Some reports also describe the measurement of the concentration of biologically unknown metals (CR, Mn and Ni) which mainly do not bind to other biologically active compounds but are specific for nucleic acids (6). Where this study is concerned, this group of metals includes Ag, Sb

and Sc; however, we have also detected them in tissues of humans and experimental animals, without being able to demonstrate whether they were a tissue contaminant or were only specific for DNA molecules (6, 7). The experimental procedure used in our study excludes the possibility of external contamination via chemical accessories and chemicals. Ag, Sb and Sc were not found in distilled water, phenol and alcohol, meaning that these metals are specific for tissues containing genetic material. It is much more difficult to avoid the so-called internal contamination caused by the interaction of DNA and proteins (which may also bind to metals) during the DNA isolation procedure. Nature itself, however, has taken care to make such contamination unimportant where the eventual DNA molecule metal content is concerned. Because of their peptide bonds proteins use up all their functional groups on the establishment of such bonds, and may therefore contain an average of 1—2 metals within the entire molecule. Because of this fact, if all the metals were to cross from the proteins present in the cell to DNA molecules the percentage of metal increment would be insignificant because most polyvalent metals are already naturally bound to genetic material (because DNA contains many phosphate groups which may bind to mono and polyvalent metals and form salts, i.e., ion compounds).

DNA also contains purine and pyrimidine bases containing nitrogen and nitrogenous bases, and hydroxyl groups which may bind to metals and form high stability chelates. Because of the helix structure of DNA, purine and pyrimidine bases may also overlie one another forming very stable »sandwich complexes« with metals.

Conclusion — All these experiments and results suggest that the metals are an integral part of the DNA molecule, and that their concentration on genetic material is relatively very high.

Sažetak

TRAGOVI METALA U MOLEKULAMA DNA DOBIVENIH IZ PŠENIČNIH KLICA

Metodom NAA određena je koncentracija Ag, Co, Fe, Sb, Sc, Se, Sr i Zn u makromolekulama DNA koje su izolirane iz pšeničnih klica. Rezultati pokazuju da su pronađeni metali vezani za molekule DNA. Upotrebijene su kemikalije i otapala koja sadrže kontroliranu koncentraciju metala koja je tako niska da je onemogućena kontaminacija izoliranih molekula DNA. Rezultati pokazuju da su metali sastavni dio molekula DNA.

Zahvala

Ovim putem želim zahvaliti prof. dr Jasni Ban (Središnji institut za tumore, Laboratorij za eksperimentalnu kancerologiju) na prvom uzroku DNA iz pšeničnih klica i protokola za njenu izolaciju koji je opisan u odjeljku: Materijali i metode.

References

1. Andronikashvili EL, Mosulishvili LM, Belokobilski AI, Kharabadzde NE, Tevzieva TK, Efremova EY. Content of some trace elements in sarcoma M-1 DNA in dynamic of malignant growth. *Cancer Res* 1974; 34: 271-4.
2. Huljev D. Metals in the structures of RNA, DNA and in humic acids. Ph D thesis, University of Zagreb, 1972.
3. Huljev D. The environment and the microelement content in normal laryngeal human tissue. *Radiol lugosl* 1989; 23: 77-80.
4. Huljev D. Nondestructive analysis of trace elements in nucleic acids (unpublished observations) 1989.
5. Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J. Am Chem Soc* 1957; 79: 3292-3.
6. Marmur J. A procedure for the isolation of deoxyribonucleic acid from micro-organisms. *J Mol Biol* 1961; 3: 208-18.
7. Wachter WEC, Vallee BL. Nucleic acids and metals. *J Biol Chem* 1959; 234: 3257-62.

Author's address: Dr. Damir Huljev, Središnji institut za tumore i slične bolesti, Ilica 197, 41000 Zagreb

ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI
SEKCIJA ZA RADIOTERAPIJO
SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA
DRUŠTVA
SEKCIJA ZA RADIOTERAPIJU ZBORA
LIJEČNIKA HRVATSKE

NOVOSTI U RADIOTERAPIJI

Ljubljana, 20.—21. oktobar 1989

PRVO OBAVEŠTENJE

DOBRODOŠLI U LJUBLJANI

Draga kolegistica, dragi kolega,

Pozivamo vas na sastanak radioterapeuta zemalja članica ALPE-JADRAN, koji će se održati u Ljubljani, 20.—21. oktobra 1989 u predavaonici zgrade C Onkološkog instituta pod nazivom »Novosti u radioterapiji.«

Zvonimir Rudolf
direktor
Onkološki institut u Ljubljani

Marjan Budihna
predsednik organizacionog odbora

GOSTI

- 1) Julie DENKAMP (London, Velika Britanija):
— »4.R u radioterapiji u svetlu novih spoznanja«.
- 2) Bo LITTBRANDT (Umea, Švedska)
— »Rezultati multifrakcioniranog zračenja raka mokraćne bešike«
- 3) Gerda HOHENBERG (Beč, Austrija)
— »Radioterapija našeg doba«

INFORMATIVNA PREDAVANJA

— Zračenje malignoma različitih lokalizacija, kao što se izvodi na različitim ustanovama, područja ALPE-JADRAN (Beč, Budimpešta, Celovec, Graz, Ljubljana, Linz, München, Pordenone, Rijeka, Trst, Udine, Zagreb).

Cilj sastanka je međusobno upoznavanje i produbljenje stručne saradnje.

Na sastanak srdačno pozivamo sve jugoslavenske radioterapeute s molbom za aktivnu diskusiju na pojedinačna predavanja.

KOTIZACIJA

Dinarska protivuvrednost DEM 100 na dan uplate, koja obuhvaća sažetak radova, dobrodošlicu, dva ručka i kavu u pauzama.

Kotizaciju uplatite na adresu:

ONKOLOŠKI INŠTITUT, Zaloška 2,
61105 Ljubljana

žiro račun: LB/GB 50103-603-45793 sa
doznakom »Alpe-Jadran«

INFORMACIJE O STRUČNOM PROGRAMU

M. KLEMENČIČ
Onkološki inštitut
Zaloška 2, 61105 Ljubljana
Telefon: 061/327-955

HOTELSKI SMEŠTAJ

Učesnici će biti smešteni u GRAND HOTELU UNION Ljubljana (B kategorija)

INFORMACIJE/REZERVACIJE

KOMPAS JUGOSLAVIJA
Kongresno odeljenje
Pražakova 4, 61000 Ljubljana
Telefon: 061/319-445
Teleks: 31209 KOMPAS YU
Telefaks: 061/319888

KONAČNI PROGRAM

Detaljan program dostaviti ćemo nakon zaključenih prijava

DRUŠTVENI PROGRAM

Dobrodošlica
Ručkovi
Kava u pauzama
Zaključna večera

TURISTIČKI PROGRAM

Kompas Jugoslavija organizirati će zanimljiv program izleta.

SLUŽBENI JEZIK

Engleski

**SEKCIJA ZA RADIOLOGIJU ZBORA LIJEČNIKA HRVATSKE, ZAGREB
MEDICINSKI CENTAR I RADIOLOŠKA SLUŽBA, SLAVONSKA POŽEGA**

OSMI ZNANSTVENI SKUP RADIOLOGA SR HRVATSKE

održati će se u Slavonski Požegi i rekreacionom centru »Rade Končar« na Zvečevu VIII znanstveni skup radiologa SR Hrvatske. Svečano otvaranje će se obaviti 20. 9. u 17. sati u Općinskoj skupštini Slavonska Požega.

Sva predavanja i društveni program, kao i smještaj za sve učesnike biti će osiguran u hotelskom kompleksu na Zvečevu, udaljenom 40 km od Slavonske Požege.

TEME:

I Suvremena dijagnostika hepatobilijarnog trakta

II Rana radiološka dijagnostika reumatskih bolesti

III Slobodne teme

Molimo sve zainteresirane da prijave svojih predavanja i kratke sažetke pošalju od 20. 5. 1989. godine u radiološku službu Slavonska Požega, 55300, Bolnica.

Za sve dodatne informacije na raspolaganju smo na telefon 055/72-166, radiološka služba.

Slavonska Požega, 20.—22. 9. 1989

ONKOLOŠKI INŠTITUT, LJUBLJANA

S-100 PROTEIN IN SYNOVIAL SARCOMA

Golouh R, Bračko M, Vuzevski V, Van der Heul RO

We read with great interest the study on pathologic distinction between glandular peripheral nerve sheath tumor (GPNST) and biphasic synovial sarcoma with glands (BSSWG) by Drs. Christensen, Strong, Bains and Woodruff (1). Because both, GPNST and BSSWG, showed an admixture of spindle cells and epithelium - like cells that are in gland-like arrangement they may be mistaken for each other histologically. In this paper specific histological and immunohistochemical differences between both sarcomas were identified. Major immunohistochemical features included neuroendocrine differentiation and reactivity for S-100 protein and CEA seen in nerve sheath tumors, and the positivity for EMA of spindle cells of the biphasic synovial sarcomas.

Because S-100 protein reactivity seems to be one of key factors in differential diagnosis between both lesions, we would like to add an interesting observation showing an exception of that general rule.

We have recently studied the frequency and distribution pattern of immunohistochemical reactivity in a series of 36 cases of synovial sarcoma. Immunohistochemical studies performed on representative paraffin blocks from all cases disclosed reactivity for S-100 protein in one case of BSSWG. The patient was a 24-year-old female, who presented with a lump in soft tissue of her back of 3 months duration. After excision, a biphasic synovial sarcoma was diagnosed. The tumor showed 50% glandularity, relatively low mitotic rate (3 mitoses/10 HPF) and less than 10% necrosis. Postoperatively, the patient received radiotherapy (5000 cGy) and PlatinoI intravenously. After 11 months she developed lung metastases and was treated by radiotherapy again. Twenty-three months after surgery she is alive and without symptoms.

Staining for S-100 protein (Z311, polyclonal, DAKOPATTS) on primary tumor was positive in glandular elements only, without any evidence of reactivity in the spindle cell component (Fig. 1). The staining was intense and diffuse, decorating cytoplasm as well as nuclei. Other studies performed on this tumor showed glandular elements and plump spindle cells to be immunoreactive for keratin (Z622, polyclonal, DAKOPATTS) and EMA (M613 monoclonal, DAKOPATTS). None of epithelial or spindle cells demonstrated CEA (Parlam VI, monoclonal, Organon Technicon) positivity. In contrast, staining

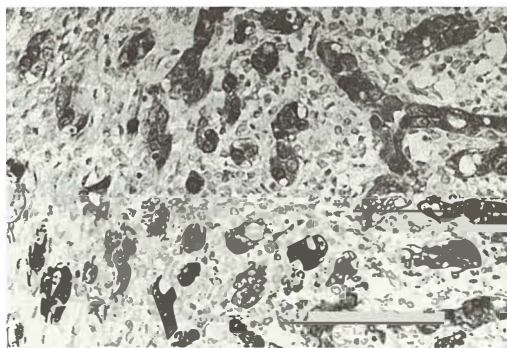


Fig. 1 — Biphasic synovial sarcoma, showing glandular cells staining with polyclonal antibody to S-100 protein.

for vimentin (DPC, monoclonal, Laboratorium Service Benelux) was present in spindle and some glandular cells.

In contrast with GPNST, where S-100 protein positivity is restricted to the spindle cell component, in our case the positivity was present in glandular component only, thus ruling out the possibility of missed diagnosis of a malignant schwannoma. If the cross reactivity to the epitopes, not related to S-100 protein, could be ruled out, this would be the first case of synovial sarcoma cosynthesizing keratin, EMA and S-100 protein in its »epithelial« cells. This would not be an unexpected finding considering recent immunohistochemical surveys that have revealed widespread distribution of S-100 protein in different normal and neoplastic epithelial tissues including sweat glands of the skin, salivary gland neoplasms (2), breast epithelium and breast carcinomas (3).

Our findings indicate that biphasic synovial sarcoma should be included in the list of tumors displaying S-100 protein positivity and that the discriminatory value of this marker in diagnostic immunohistochemistry needs to be continuously reappraised.

References

1. Christensen WN, Strong EW, Bains MS, Woodruff JM. Neuroendocrine differentiation in the glandular peripheral nerve sheath tumor. Pathologic distinction from biphasic synovial sarcoma with glands. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 417—26.
2. Crocker J, Jenkins R, Campbell J, Fuggle WJ, Shah VM. Immunohistochemical demonstration of S-100 protein in salivary gland neoplasms. *J Pathol* 1985; 146: 115—21.
3. Dwarakanath S, Lee AKC, Delellis RA, Silverman ML, Frasca L, Wolfe HJ. S-100 protein positivity in breast carcinomas: a potential pitfall in diagnostic immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1987; 18:1144—8.

Author's address: prof. R. Golouh, M. D., dr. sci., The institute of Oncology, Zaloška 2, 61000 Ljubljana, Yugoslavia.

18. OSTEOARTROLOŠKI SIMPOZIJ

12.—14. rujna 1990, Dubrovnik

Teme:

1.
Animalni model u osteoartrologiji: njegova primjenjivost na
humanu osteoartrologiju

2.
Lokomotorni sustav u imobilizaciji i beztežinskom stanju

3.
Genetika bolesti lokomotornog sustava

4.
Medikamentna terapija

5.
Slobodna priopćenja

Službeni jezik:
engleski

Informacije:
prof. dr sc. Ivo Jajič,
Lovćenska 100, 41000 Zagreb

Branko Plavšić

RADIOLOGIJA PROBAVNOG KANALA

Drugo dopunjeno i prerađeno izdanje,
Skolska knjiga,
Zagreb, 1989.

Prvo izdanje ove knjige se pojavilo 1986. god. od istog izdavača, a evo poslije tri godine i ovo dopunjeno i prerađeno izdanje, povećano sa 284 na 567 strana tj. sa dvaput povećanim obimom knjige, kako na račun teksta tako više na račun ilustracije. U novoj knjizi sada ima oko 900 raznih ilustracija, od čega najviše reprodukcija rendgenograma, pa crteža (shema) i tabela. Autor je nastojao da tekst dobije što više slikovnih verifikacija a to i jest cilj rendgenološkog udžbenika. Inače veliki broj literaturnih podataka, citiranih iza svakog poglavlja, sada je inoviran sa mnogo referenci novijeg datuma, iako ima i dosta podataka iz ranijih godina koji spadaju u klasičnu rendgenološku literaturu. Autor koristi obimnu domaću i svetsku literaturu tako da za pojedina poglavlja knjige citira i po nekoliko stotina autora. Dopunivši tako tekstom, ilustracijama i literaturom po oko trećinu prvog izdanja knjige, stiže se utisak da se, u odnosu na prvo izdanje, radi o potpuno novoj knjizi.

Cijela materija je pregledno sistematizirana a glavna poglavlja se odnose na rendgensku anatomiju i fiziologiju probavnog kanala, metodologiju pregleda svakog njegovog segmenta a posebno patologiju, počevši od ždrijela, jednjaka, želuca, dvanaestnika, tankog i debelog crijeva. Kod većine entiteta autor nastoji bogatim ilustracijama i prikazati rendgenološke karakteristike promjena, debelog crijeva. Kod većine koje nisu uvijek specifične pa su diferencijalno-dijagnostički navodi od velikog značaja. Sva razmatranja rendgenološke patologije su povezana sa kliničkom simptomatologijom što je i razumljivo za savremenu kliničku radiologiju u odnosu na raniju deskriptivnu.

Tekstualni dio knjige je obogaćen nekim novim jedinicama ali najveći dio sadrži proširene i

inovirane ranije sadržaje novim činjenicama iz savremene literature ili ranije skraćenih vlastitih opažanja. To se odnosi na sve segmente probavnog kanala, naročito na ždrijelo, jednjak, tanko i debelo crijevo, ileocekalnu regiju i rektum i na upalna i neoplastična oboljenja ovih organa. Posebno je obrađena metodologija pregleda kod male djece kao i metode procjene radioloških dijagnostičkih postupaka.

Knjiga bazira na vlastitim opservacijama koristeći kritički bogatu literaturu bez rasplinjavanja u detaljima. Ne propušta ni jedan entitet ili simptom u rendgenološkog gastroenterologiji koji nije dobio određeno mjesto u knjizi. Knjiga bazira na klasičnoj radiodijagnostici probavnog kanala iako autor navodi i druge savremene metode kao ultrazvuk, kompjuteriziranu tomografiju, magnetnu rezonansu i interventne radiološke metode koje ipak ne mogu biti konkurencija klasičnim pregledima ali mogu kao komplementarna dijagnostika u nekim slučajevima dati dopunske podatke nedohvatljive u klasičnoj diagnostici. Autor pridaje naročiti značaj subjektivnom faktoru tj. pripremi bolesnika i metodologiji pregleda koji mogu bitno uticati na rezultate pregleda. U knjizi nema konfrontacije sa endoskopijom što je najvjerovatnije namjerno prepušteno drugom kliničkom aspektu gastroenterološke dijagnostike. Treba pretpostaviti da su promjene opisane na nekim rendgenogramima evaluirane i drugim metodama-endoskopskim i histološkim. Stil i jezik su laki i razumljivi pa se knjiga lako čita.

Ovo novo izdanje knjige pretstavlja veliki doprinos u našoj oskudnoj medicinskoj literaturi iz ove oblasti. Knjiga odobrena kao univerzitetski udžbenik je namijenjena studentima medicine za orijentaciju u dijagnostici oboljenja probavnog kanala a najkorisnije može poslužiti za postdiplomsku edukaciju specijalizanata iz većeg broja medicinskih grana. Svakako će biti najpotrebnija specijalizantima iz radiologije za sticanje potrebnih znanja iz ove oblasti a ljekarima kao podsjetnik u svakodnevnom radu.

Prof. dr Stanko Ledić

ZDRAVSTVENE POSLEDICE IONIZIRAJOČEGA SEVANJA V SLOVENIJI (gradivo za razpravljanje)

Andrej O. Župančič:

Slovenska akademija znanosti in umetnosti,
Inštitut za medicinske vede,
Ljubljana 1988,
236 strani

Časovno je delo prof. Župančiča odlično naravnano, saj soupada približno s tretjo obletnico nesreče v Černobilu, doslej največje tovrstne nesreče pri mirnodobski uporabi jedrske energije. Černobilska nesreča in njena odmevnost pri nas je bila tudi povod za kritično obravnavanje posledic te nesreče, vendar, kar je povsem razumljivo, se je avtorju koncept dela sam od sebe širil tekom dela. Saj res ni mogoče govoriti o obremenjenosti prebivalstva s sevanjem radioaktivnega oblaka iz Černobila, ne da bi pri tem upoštevali tudi druge izvore sevanja pri nas. Konec koncev je za našo ožjo domovino Slovenijo, za to majhno ozemlje, značilna visoka koncentracija z izvori sevanja. To sta dva reaktorja, edini rudnik urana v Jugoslaviji, medicinska ustanova za zdravljenje bolezni s sevanjem in dokajšnje število laboratorijev, bolnic, tovarn in industrijskih objektov, kjer na različne načine uporabljajo izvore sevanja. Če vse to seštejemo, je umestno, da je SAZU prisluhnila sporočilu černobilskega dogodka in kot rezultat tovrstne odmevnosti imamo pred seboj zajeten spis prof. Župančiča o posledicah sevanja pri nas.

Način pisanja je tak, da bralca izziva k polemičnemu razmišljanju, pa naj se z avtorjem strinja ali ne. Ob analizah dejstev in stanja avtor v kratkih podčrtanih stavkih zastavlja vprašanja, podaja ugotovitve in trditve. Ravno ta del predstavlja v bistvu polemično ost celotnega dela.

V prvih dveh poglavjih avtor podaja osnove radiobiologije. Tu je precej govora o enotah, ki se uporabljajo, in jih ni malo. Običajno se to poglavja, skozi katera se človek s težavo prebija, avtorju pa uspe, da z lahkotno igrivostjo razloži zapletene strokovne pojme, denimo, že omenjene doze sevanja. Sicer pa je uvod potreben, saj na teh osnovah sloni celotno razpravljanje v naslednjih poglavjih. Temu slede posamezna poglavja, vendar gre tu omeniti, da je pri katerikoli uporabi izvorov sevanja osnovno načelo v tem, da uporabljamo samo najnižjo mogočo dozo za dosego zastavljene cilja, ki je istočasno tudi najvišja dovoljena doza pri tej dejavnosti.

Razumljivo je, da je potrebno najprej razpravljati o naravnem ozadju, kjer je danes v ospredju

vprašanje ekspozicije radonu, plinastemu radonemu produktu radija 226, ki ga je najti v gradbenem materialu, iz katerega so grajene naše hiše. Ekspozicija radonu je posebno pomembna za otroke, saj le-ti preživijo več kot štiri petine svojega časa v hišah. Zato se na Švedskem že znižali vsebnost radona v kubičnem metru zraka od 400 na 200 Becquerelov. Pri nas o tem nimamo podatkov, lahko pa predpostavljamo, da taka ekspozicija obstaja tudi pri nas, in da je lahko različna za različne zemljepisne predele, in da gre vsaj del v incidenci rakavih bolezni na račun vdihavanja radona.

V naslednjem poglavju se avtor dotika pomembnega izvora sevanja, to je medicinske uporabe sevanja, ki znaša okrog 30 odstotkov celokupne umetne ekspozicije prebivalstva ionizirajočemu sevanju. Tu avtor posebej omenja uvajanje mamografije kot presejevalne metode, ki ima neizpodbitno vrednost pri odkrivanju zgodnjih oblik raka dojke. Poudarjeno je, da so za to delo potrebni sodobni aparati in znanje radiologa, ki to delo opravlja. Dodatni vir artifizirane obremenitve prebivalstva gre na račun uporabe izvorov sevanja v industriji in pri reaktorjih. Važno je tu zopet poudariti, da s temi napravami upravlja človek in so zato vedno podane možnosti sprostitev izvorov sevanja. Zato velja mnenje, da kvantificiranje možnosti nastanka nesreče z navajanjem odnosa (ena proti...) predstavlja v bistvu neresnico.

Opis černobilske nesreče pokaže, da so po nesreči hitro ukrepali v najbližji okolici reaktorja. Vprašljiva pa je ocena umrljivosti in obolevnosti za malignimi boleznimi drugod v svetu, saj je le-ta odvisna od lokalnih vremenskih razmer, na primer od količine padavin in pa gostote naseljenosti. O posledicah černobilske nesreče na Slovenskem se avtor predvsem sprašuje ali potekajo meritve vode, zraka in drugih vzorcev favne in flore sistematično, na dovoljšnjem številu odzemnih mest in dovolj pogosto. Avtor pravilno navaja, da je treba pri ocenjevanju doze, ki jo je prejelo prebivalstvo, vzeti vedno najvišjo možno oceno doze, dokler se seveda strokovno ne dokaže, da je drugače.

V zvezi z uporabljanjem jedrskih snovi pri nas, je v ospredju rudnik urana na Žirovskem vrhu. Okrog zaščite pri tem rudniku obstaja vrsta odprtih vprašanj. Avtor navaja, denimo, pomanjkanje podatkov o ničelnem stanju, kot tudi analize ekspaniranosti otrok. Odtod se avtorju izvije trditev, ki se potem prepreza skozi celotno poročilo, ko pravi dobesedno: »Dvom zadeva zasnovo dela v varstvu pred sevanjem, ki ne zagotavlja sodelovanja medicine« (str. 152, 3. odstavek).

Pri obravnavi zaščite okoli jedrskega reaktorja v Krškem se pojavi problem tricija, elementa z izrednim biološkim potencialom, saj se le-ta z lahkoto in udobno vgrajuje prav v jedro snov naših celic. Nadalje prav tako ni prezreti prisotnosti kriptonu in joda, dveh bioloških elementov.

Veliko bolj pereče in danes še odprto je vprašanje odlagališča radioaktivnih odpadkov in skorij. Avtor tu omenja težave pri iskanju primer- nih lokacij, težave, ki so posebno izrazite na tako majhnem prostoru, kot je naša ožja domovina. Prav pa je tudi, da je omenjena možnost kontaminacije s sevanjem, ki se lahko sprosti pri naših geografskih sosedih.

Precej obsežno in poučno je poglavje o odzivnosti ljudi do dogajanj okoli uporabe jedrske energije. Avtor vnese v tem poglavju pojem povezanosti delovanja centralnega živčnega sistema in imunske odpornosti ter pove, da stresne situacije lahko zmanjšujejo somatsko odpornost organizma proti zunanjim noxam. Povedano je, kdo naj bi bil tisti, ki bi skrbel za verodostojno informiranje naših ljudi, in tu zopet pridemo do

zaključka, da je to le zdravnik, še več, zdravnik, ki dela na terenu. To je zdravnik, ki ima največ stikov s prebivalstvom, svojega ožjega okoliša, in ki neredko tam, kjer dela, pozna skoraj vse družine.

Če rezimiramo vse, kar je v poročilu navedeno, avtor v zaključku poziva zdravniško sredino, naj bi bila pri teh vprašanjih bolj aktivna in bolj prisotna. Konec koncev je cilj naših naporov in dejavnosti dobrobit človeka, in kjer imamo opraviti s človekom, mora biti prisoten tudi zdravnik. Avtorju gre čestitati za to veliko delo; škoda je le, da le-to ostaja v obliki rokopisa dosegljivo le majhnemu krogu bralcev. Po dolgem času imamo pred seboj zbranih veliko koristnih podatkov, kritično predstavljenih mnenj, premislekov, predvsem pa predlogov. Menimo, da bo to delo še dolgo služilo kot vir informacij in podatkov za kogarkoli, ki se bavi z vprašanji zaščite pred sevanjem. In v tem je ena izmed velikih vrlin tega dela.

Stojan Plesničar



velana
tovarna zaves p.o.
ljubljana,
šmartinska 52

Jana
KOT VAM JE VŠEČ

ZDRAVJE
V ZDRAVEM DUHU

STOP
OGLEDALO MEDIJEV

DR ROMAN
za prijetnejši dan

DELO

TELEX
iz prve roke

UPUTSTVA AUTORIMA

Revija Radiologia Iugoslavica objavlja originalne naučne radove, stručne radove, pregledne članke, prikaze slučajeva i drugo (preglede, kratke informacije, stručne informacije itd.) sa područja radiologije, onkologije, nuklearne medicine, radiofizike, radiobiologije, zaštite od radiacije i drugih sličnih područja.

Slanjem rukopisa redakciji, podrazumevamo da rad nije bio objavljen niti primljen za objavu u nekoj drugoj reviji; autori su odgovorni za sve tvrdnje i izjave u njihovom članku. Primljeni radovi ne smeju biti objavljeni u drugim revijama bez ovlašćenja redakcije.

Radove napisane na engleskom ili na nekom od jugoslovenskih jezika, slati na adresu redakcije: Radiologia Iugoslavica, Onkološki inštitut, Zaloška c. 2, 61105 Ljubljana, Jugoslavija.

Svi radovi su podvrgnuti uredničkom pregledu i pregledu dva recenzenta izabrana od strane redakcije. Radovi koji ne udovoljavaju tehničkim zahtevima revije, biće vraćeni autorima na popravak pre nego što se pošalju na pregled recenzentima. Odbijeni radovi (radovi koji nisu primljeni za štampanje) se vraćaju autorima i revija na snosi nikakvu odgovornost u vezi sa njima (u slučaju da budu izgubljeni). Redakcija zadržava pravo da pozove autore, da naprave gramatičke i stilske popravke, kao i promene u sadržaju u odnosu na primedbe recenzenta, kada je to neophodno. Dodatne troškove štampanja rada i separata po želji autora, snose autori.

Opšta uputstva

Rad treba kucati sa duplim razmakom, 4 cm od gornjeg i levog ruba papira formata A4; tekst mora biti gramatički i stilistički ispravan. Prilikom upotrebe skraćenića, nužno je podati njihovo obrazloženje. Tehnički podaci u rukopisu moraju biti u skladu sa SI sistemom. Rukopis, uključujući i pregled literature, ne sme imati više od 8 kucanih stranica, dok broj slika i tabela ne sme biti veći od 4. Preporučujemo da rukopisi sadržavaju: Uvod, Material i metode, Rezultati, Diskusija. Iznimno, rezultati i diskusija mogu biti zajedno. Svako od gore navedenih poglavlja moraju početi na posebnom listu papira označenom arapskim brojem.

Prva stranica

— ime institucije; prvo ime institucije, a zatim ime odeljenja za svakog autora

— naslov rada neka bude kratak i jasan bez skraćenića

— naslov rada napisati na jednom od jugoslovenskih jezika, a prevod na engleskom, ispod njega (za radove napisane u celini na engleskom jeziku, naslov rada napisati samo na engleskom)

— navesti prezimena i inicijale imena svih autora

— u sažetku ne sme biti više od 200 reči sa kojima se obuhvata sadržina rada i najznačajniji rezultati u radu.

Pored sažetka (Abstract-a) na engleskom jeziku, potreban je i prevod na jednom od jugoslovenskih jezika, na posebnom listu papira koji sledi za diskusijom.

Uvod je kratko i sažeto poglavlje u kojem je razložena svrha i ciljevi rada. U uvodu autor navodi rezultate objavljenih radova drugih autora u vezi sa istom problematikom. Uvod nije mesto za davanje preopširnog pregleda literature.

Material i metode uključuju dovoljnu količinu podataka neophodnih da se eksperiment ponovi.

Rezultate je potrebno napisati kratko i jasno, bez ponavljanja podatka koji su obuhvaćeni slikama i tabelama.

U **Diskusiji** ne ponavljati rezultate, nego ih objasniti i izvući zaključke. Rezultate i zaključke autor upoređuje sa rezultatima i zaključcima u drugim objavljenim radovima.

Grafički materijal (slike, tabele). Slike i tabele je potrebno poslati u tri primerka: original i dve kopije. Uzimaćemo u obzir za objavu samo jasne, čiste materijale. Podvlačenja, grafikoni i crteži, moraju biti urađeni tušem. Oznake na grafičkom materijalu moraju biti dovoljno velike, da posle smanjivanja na veličinu stupca, ostanu čitljive. Na fotografijama je potrebno prikriti identitet bolesnika. Slike je potrebno označiti na poledini sa imenom autora, prvih nekoliko reči naslova rada i brojem slike. Pored toga, potrebno je strelicom orijentisati položaj slike. Označavanje vršiti običnom olovkom i vrlo blago. Propratni tekst kao i legende za slike napisati na posebnom listu papira. Tabele otkucati i to bez vertikalnih linija. Propratni tekst za tabele napisati uvek ispod tabele. Tabele obeležiti na njihovoj poledini (kao gore navedeno za slike). Propratni tekstovi slika i tabela, kao i sam tekst u tabeli, moraju biti prevedeni na engleskom.

Literatura mora biti napisana u skladu sa Vancouver-skim odredbama, sa duplim razmakom, na posebnom listu papira. Redni brojevi članaka u pregledu literature moraju odgovarati redosledu citiranja članaka u tekstu. Za imenima autora napisati naslov rada, naslov revije u skladu sa Index Medicus-om. Primeri za navođenje članaka, knjiga ili poglavlja iz knjiga:

1. Dent RG, Cole P. In vitro maturation of monocytes in squamous carcinoma of the lung. Br J Cancer 1981; 43: 486—95.

2. Chapman S, Nakielny R. A guide to radiological procedures. London: Bailliere Tindall, 1986.

3. Evans R Alexander P. Mechanisms of extracellular killing of nucleated mammalian cells by macrophages U: Nelson DS ed. Immunobiology of macrophage. New York: Academic Press, 1976: 45—74.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The journal *RADIOLOGIA IUGOSLAVICA* publishes original scientific papers, professional papers, review articles, case reports and varia (reviews, short communications, professional information ect.) pertinent to radiology, radiotherapy, oncology, nuclear medicine, radiophysics, radiobiology, radiation protection and allied subjects.

Submission of manuscript to the Editorial Board implies that the paper has not been published or submitted for publication elsewhere; the authors are responsible for all statements in their papers. Accepted articles become the property of the journal and therefore cannot be published elsewhere without written permission from the Editorial Board.

Manuscripts written either in English or in one of the Yugoslav languages should be sent to the Editorial Office, Radiologia Iugoslavica, Institute of Oncology, Zaloška c. 2, 61105 Ljubljana, Yugoslavia.

All articles are subject to editorial review and review by two independent referees selected by the Editorial Board. Manuscripts which do not comply with the technical requirements stated here will be returned to the authors for correction before the review of the referees. Rejected manuscripts are generally returned to authors, however, the journal cannot be held responsible for their loss. The Editorial Board reserves the right to require from the authors to make appropriate changes in the content as well as grammatical and stylistic corrections when necessary. The expenses of additional editorial work and requests for reprints will be charged to the authors.

General instructions

Type the manuscript double space on one side with a 4 cm margin at the top and left hand sides of the sheet. Write the paper in grammatically and stylistically correct language. Avoid abbreviations unless previously explained. The technical data should conform to the SI system. The manuscript, including references, may not exceed 8 typewritten pages, and the number of figures and tables is limited to 4. If appropriate, organize the text so that it includes: Introduction, Material and methods, Results and Discussion. Exceptionally, the results and discussion can be combined in a single section. Start each section on a new page and number these consecutively with Arabic numerals.

First page

- complete address of institution for each author
- a brief and specific title avoiding abbreviations and colloquialisms
- family name and initials of all authors

— in the abstract of not more than 200 words cover the main factual points of the article, and illustrate them with the most relevant data, so that the reader may quickly obtain a general view of the material.

Apart from the English abstract, an adequate translation of this into one of the Yugoslav languages should be provided on a separate sheet of paper following the Discussion. For foreign writers the translation of the abstract will be provided by the Editorial Board.

Introduction is a brief and concise section, stating the purpose of the article in relation to other already published papers on the same subject. Do not present extensive reviews of the literature.

Material and methods should provide enough information to enable the experiments to be repeated.

Write the **Results** clearly and concisely and avoid repeating the data in the tables and figures.

Discussion should explain the results, and not simply repeat them, interpret their significance and draw conclusions.

Graphic material (figures, tables). Each item should be sent in triplicate, one of them marked original for publication. Only high-contrast glossy prints will be accepted. Line drawings, graphs and charts should be done professionally in indian ink. All lettering must be legible after reduction to column size. In photographs mask the identities of patients. Labell the figures in pencil on the back indicating author's name, the first few words of the title and figure number; indicate the top with an arrow. Write legends to figures and illustrations on a separate sheet of paper. Omit vertical lines in tables and write the text to tables underneath. Label the tables on their reverse side.

References should be typed in accordance with Vancouver style, double spaced on a separate sheet of paper. Number the references in the order in which they appear in the text and quote their corresponding numbers in the text. The authors names are followed by the title of the article and the title of the journal abbreviated according to the style of the *Index Medicus*. Following are some examples of references from articles, books and book chapters.

1. Dent RG, Cole P. In vitro maturation of monocytes in squamous carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1981; 43: 486—95.
2. Chapman S, Nakielny R. A guide to radiological procedures. London: Bailliere Tindall, 1986.
3. Evans R, Alexander P. Mechanisms of extracellular killing of nucleated mammalian cells by macrophages. In: Nelson DS ed. *Immunobiology of macrophage*. New York: Academic Press, 1976: 45—74.

Izdavanje revije potpomaže Raziskovalna skupnost Slovenije u svoje ime i u ime istraživačkih zajednica svih drugih republika i pokrajina u SFRJ — The publication of the review is subsidized by the Assembly of the Self managing Communities for Research Work of the Republics and Provinces of Yugoslavia, and the Research Community of Slovenia.

Doprinosi ustanova na osnovu samoupravnih dogovora — Contribution on the basis of the self-managing agreements:

- Institut za radiologiju, MF u Prištini
- Institut za rendgenologiju, UMC-a Sarajevo
- Institut za rentgenologiju, UKC Ljubljana
- Klinika za nuklearno medicinu, UKC Ljubljana
- Medicinski centar »Zaječar« u Zaječaru
- Onkološki inštitut, Ljubljana
- OOUR Institut medicinskih službi, Novi Sad:
- RJ Institut za patološku fiziologiju i laboratorijsku dijagnostiku u Novom Sadu
- RJ Institut za radiologiju u Novom Sadu
- RO Institut za nuklearne nauke »Boris Kidrič«, Vinča — OOUR Institut za radioizotope »RI«, Beograd
- Zavod za onkologiju i radioterapiju, KBC Rebro, Zagreb
- Zavod za radiologiju, KBC Rebro, Zagreb

Pomoć reviji i naručnici reklama — Donators and Advertisers:

- ANGIOMED, Karlsruhe, BRD
- BAYER PHARMA JUGOSLAVIJA, Ljubljana
- BYK GULDEN, Konstanz, SR Nemačka
- zastupstvo FABEG, Beograd
- EI — ELEKTRONSKA INDUSTRIJA, Niš
- FOTOKEMIKA, Zagreb
- F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co., Basel, Švicarska
- zastupstvo JUGOMONTANA, Beograd
- HELVETIUS, Trst, Italija,
- ISOCOMMERZ/Interwerbung, Berlin, DDR
- OZEHA, Zagreb
- KRKA, Novo mesto
- KOMPAS, Ljubljana
- LEDIĆ Stanko (prof. dr.), Beograd
- MEBLO, Nova Gorica
- MEDEX, Ljubljana
- NYCOMED A/S Oslo, Norveška
- predstavništvo M.R. LECLERC & Co., Schaffhausen, Švicarska
- zastupstvo za Jugoslaviju REPLEX-MAKEDONIJA, Škopje
- RO INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE »BORIS KIDRIČ«, Vinča
- OOUR INSTITUT ZA RADIOIZOTOPE »RI«, Vinča
- SALUS, Ljubljana
- SANOLABOR, Ljubljana
- SIEMENS, Erlangen, BRD
- zastupstvo BANEX, Zagreb
- TISKARNA »KOČEVSKI TISK«, Kočevje
- TOSAMA, Domžale
- ZAVAROVALNA SKUPNOST IMOVINE IN OSEB »CROATIA«, Zagreb
- poslovna enota v Novi Gorici

KEMIJA IMPEX ^{po.}

TRGOVINA, ZASTOPSTVA, PROIZVODNJA

IZVAŽAMO IN UVAŽAMO ZA:

kemično industrijo, cementarne in industrijo gradbenega materiala, premogovnike, industrijo naftnih derivatov, gumarsko industrijo, tekstilno industrijo, farmacevtsko industrijo, industrijo papirja in celuloze, industrijo nemetalov, proizvodnjo in predelavo kovin, strojno industrijo, lesno industrijo, industrijo usnja in obutve, potrebe računalništva.

OPRAVLJAMO VSE POSLE POSREDOVANJA V ZUNANJI TRGOVINI.

TRGUJEMO Z RAZLIČNIM BLAGOM NA DOMAČEM TRŽIŠČU.

ZASTOPAMO FIRME IZ:

Avstrije: SECAR, Produktions — und Handelsgesellschaft GmbH, Ferlach

Francije: PARFUMS & BEAUTE INTERNATIONAL & CIE, Pariz (Lancôme, Cacharel, Guy Laroche, Paloma Picasso)

L'ORÉAL, Pariz

PRADY, Pariz

Italije: GUARISCO, Como

Irana: AMOOZAN — OPTIMER, Teheran

Nizozemske: SCHICK, Amsterdam

Švice: THESMAR, Zeneva

ZDA: JOHNSON WAX, Racine

ZRN: DREI SCHWERTER, Solingen

HERMANN, Hirschaid

VOLKL, Straubing

BERENTZEN, Haselünne

AUGUST ERNST, Bad Oldesloe

AUGUST HENNIG, Erlangen

PETER HERRES, Trier

TIP TOP STAHLGRUBER, München

WAGENER SCHWELM, Schwelm

B.O.S. Software GmbH, Leverkusen

RZB, Bamberg

S.A.S. INSTITUTE GmbH, Heidelberg

Proizvajamo čistilna sredstva, sredstva za hladno vulkanizacijo gume, sredstva proti zmrzovanju, itd.

T I T O V A • 2 5 • L J U B L J A N A • 0 6 1 • 3 2 2 4 4 1

ES 20 LET

SALUS

**DELOVNA ORGANIZACIJA ZA PROMET
S FARMACEVTSKIMI, MEDICINSKIMI,
VETERINARSKIMI IN DRUGIMI PROIZVODI**

**Sedež: Ljubljana, Mašera-Spasiča 10
v novih prostorih poslujemo od 7. 12. 1987**

Osnovna dejavnost »SALUSA« je:

**oskrba lekarn, bolnišnic, zdravstvenih domov
in drugih delovnih organizacij s farmacevtskimi,
medicinskimi, veterinarskimi in drugimi proizvodi
tako domačih kot tujih proizvajalcev.**

**Prodajna in dostavna služba posluje vsak dan neprekinjeno
od 7. do 16. ure, razen sobote.**

**P.O.B.
01-278**

**TELEGRAM:
SALUS—LJUBLJANA**

**TELEFON:
(061) 371-744, 371-568, 474-809,
374-981, 372-219, 374-436**

TELEX: 31-336 YU SALUS

**TEKOČI RAČUN PRI SBK LJUBLJANA
50102-601-20860**

PROIZVODNI PROGRAM ZA MEDICINU



Za potrebe MEDICINSKIH SNIMANJA proizvodimo:

- medicinski rendgen film: — SANIX RF-90
 - HS-90-2
 - SANIX M (za mamografiju)
 - SANIX DENT 20 (zubni)
 - STATUS D (za panoramska snimanja čeljusti)
- film za koronarografiju: SANIX COR 17 i SANIX COR 21
- SANIX FNM-1 (za sve metode snimanja kod kojih se slika dobiva optičkim preslikavanjem sa katodne cijevi)

Kemikalije za strojnu i ručnu obradu medicinskih filmova.

Za potrebe MIKROGRAFIRANJA proizvodimo:

- MIKROFILM NEGATIV NF-2 16 mm i 35 mm s kemikalijama za obradu, prikladan za sve mikrofilmske kamere
- MIKROFILM N-1 nesenzibilizirani mikrofilm za izradu crno-bijelih dijapozitiva

NOVO!

NOVO!

NOVO!

SANIX ORTHO — medicinski rendgen film namijenjen snimanju s orthokromatskim folijama za pojačavanje. Smanjuje ukupnu dozu zračenja više od 50%.

SANIX RENDGEN CASSETTE

SANIX ORTHO POJAČAVAJUĆE FOLIJE

fotokemika®



RADNA ORGANIZACIJA ZA PROIZVODNJU FOTOGRAFSKIH MATERIJALA I OPREME,
VIDEO I AUDIO TRAKA S P.O. ZAGREB, HONDLOVA 2

PROIZVODNI PROGRAM:

ELEKTRONSKI RENDGEN GENERATORI

- Superix 1012 MP
- Superix 712 MP

RENDGEN GENERATORI

- Superix 1012
- Superix 1000
- Superix 500

POKRETNI RENDGENSKI GENERATORI

- Himobilix 2N
- Mobigraf 2
- Dentix

RENDGENSKI DIJAGNOSTIČKI STATIVI

- Telestatix
- Undistat 3
- Plafostat
- Rastix 2
- Bukistat 2N
- Bukimob
- Bukigraf 2
- Statix 100

ELEKTRONSKI POJAČAVAČ SLIKE

- Reikon sa Revimedom »N«

VISOKONAPONSKE HAUBE SA RENDGENSKIM CEVIMA

PRIKLJUČNI RENDGENSKI PRIBOR

UREĐAJ ZA ANALIZU RENDGENSKIH SNIMAKA

- Aneskop
- Multiprojektor

DIJAGNOSTIČKI ULTRAZVUČNI APARAT

- Ultrazvučni skener DRF 250

RENDGENSKI PRIBOR I ZAŠITNA SREDSTVA

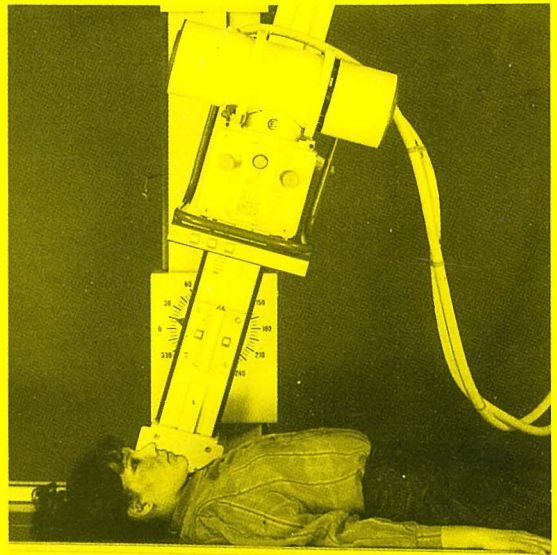
ELEKTRONSKA INDUSTRIJA

FABRIKA RENDGEN APARATA

18000 NIŠ, Bulevar V. Vlahovića 84
KOMERCIJALA, tel. 018/326-494



BUKIGRAF 2



HIMOBILIX 2N



UNDISTAT 3

